小林高機能性反応場プロジェクトの研究成果

目次

1.　プロジェクト概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　1
　１－１　研究概要
　１－２　組織概要
2.　研究総括紹介・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　4
3.　基本理念・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　7
　３－１ 研究背景
　３－２ 研究目標
　３－３ 基本構想
　３－４ 期待される成果
　３－５ 戦略目標との関わり
4.　各グループの研究目標および成果と今後の展開・・・・・・・・・・・・・・・　9
　４－１ 水反応場グループ
　４－２ 固定化触媒グループ
　４－３ 機能性物質グループ
5.　全体のまとめ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　80
　５－１ ERATO の 5 年間で得られた成果等のアピール
　５－２ 今後の展開として目指すこと、期待すること
　５－３ 「戦略目標」に対する自己評価
　５－４ 総括によるプロジェクトの自己評価
6.　成果リスト・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　83
　６－１ 論文
　６－２ 招待講演
　６－３ 学会発表
　６－４ 書籍等
　６－５ 特許（国内、海外）
　６－６ 受賞関係

第１章　プロジェクトの概要

戦略目標：環境負荷を最大限に低減する環境保全・エネルギー高度利用の実現のためのナノ材料・システムの創製

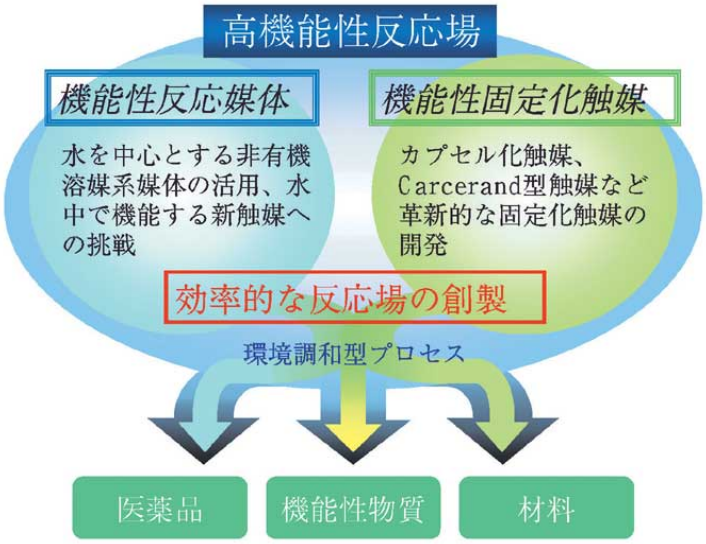
1-1　研究概要

新たな有用物質をゼロから作り出すことのできる有機合成化学への期待は、時代とともにより一層高まっている。さらに近年では、従来求められてきた高収率、高選択性など反応の効率化の課題に加えて、地球環境に負荷をかけない、持続可能なプロセスへの転換が益々重要になってきている。

本プロジェクトでは、化学反応が起こる“場”をナノスケールで精密にデザインすることにより、反応場自体に高度な機能を付与し(高機能性反応場の構築)、これを活用した高効率的かつ環境調和型新プロセスの開発を目指す。さらに、マイクロカプセル化触媒など新たに開発した方法論に基づき、新機能性物質や材料、創薬につながる医薬品候補化合物などの探索を行う。

研究課題：高機能性反応場の構築による効率的かつ環境調和型の新プロセスの開発

- 機能性反応媒体として水の活用
- 高活性かつ繰り返し使用に耐え得る固定化触媒の開発
- 新機能性物質や材料、創薬につながる医薬品候補化合物の探索



1-1-1 研究目標

本プロジェクトでは前記研究課題に対し、発足当初に下記目標を設定して研究を推進してきた。

① 水溶液中での効率的な合成手法の開発。具体的には、水溶液中での触媒的不斉合成反応及びルイス酸触媒を用いた安価で無害な炭素－炭素結合形成反応の開発など。

② 高活性且つ回収・再使用可能な高分子固定化触媒の開発。具体的には、独自に開発したマイクロカプセル化触媒、高分子カルセランド型触媒の手法を用い、ルイス酸金属やナノサイズ金属クラスターを担持した固定化触媒の創製と実用化。

③ 機能性物質・材料等の開発。具体的には、新規触媒的不斉合成反応・不斉配位子の開発、及び前記固定化触媒の技術を用いた新規ナノ材料の開発など。

④ 研究室で見出された新技術を効率的に化学プロセスに移行するための手法の開発。

2006 年秋の中間評価では高い評価を受け、併せて、グループ間の有機的連携の推進等の提言を頂いた。中間評価の結果も踏まえ、プロジェクトの後半では下記テーマを重点的に検討し、研究課題である**「高機能性反応場の構築による効率的かつ環境調和型の新プロセスの開発」**の達成を目指した。

① グループ間の連携を図り、完全水中（有機溶媒を全く使用しない）における高立体選択的反応、触媒的不斉合成反応、及び固定化触媒を用いた（完全水中での）不斉合成反応の開発。さらに、それらの結果を踏まえた、有機溶媒を全く使用しない化学プロセスの開発。

② より精密にデザインされた反応場を有する新規固定化触媒の開発。具体的には、ナノスケールでデザインされた複合金属触媒或いは新規高分子担体を開発し、触媒活性の向上、塩基や配位子など添加剤の低減化を目指した。

③ 開発した固定化触媒を担持したマイクロリアクター、長期連続使用可能なフローシステムの実用化。特に前者では、より広範囲な触媒を担持したマイクロリアクターの開発、後者ではスケールアップによる大量合成を目指した。

1-2　組織概要（2008 年 4 月現在）

実 施 期 間：　2003 年 11 月から 2009 年 3 月

研 究 総 括：　小林　修　（東京大学大学院理学系研究科教授）

研究グループと人員および実施場所

グループ名	水反応場	固定化触媒	機能性物質	事務所
実施場所	東京大学	東京大学	東京大学	文京区本郷
リーダー	永野　高志	森　雄一朗	小林修(兼)	技術参事
研究員	３名	３名	４名	
技術員	０名	２名	２名	事務参事
研究補助員	１名	０名	０名	事務員
計	５名	６名	６名（総括を除く）	３名
総計	２０名			

URL：http://www.jst.go.jp/erato/project/kkh2_P/kkh2_P-j.html（ERATO）

http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index_J.html（東大）

第２章　研究総括紹介

小 林　修

現職：東京大学大学院理学系研究科教授

E-mail：shu_kobayashi@chem.s.u-tokyo.ac.jp

生年月日：1959 年 6 月 13 日

学歴

昭和５８年	東京大学理学部化学科卒業
昭和６０年	東京大学大学院理学研究科修士課程修了
昭和６２年	東京大学大学院理学研究科博士課程中退
昭和６３年	理学博士学位取得（東京大学）

職歴

昭和６２年	東京理科大学理学部応用化学科助手
平成　３年	東京理科大学理学部応用化学科講師
平成　４年	東京理科大学理学部応用化学科助教授
平成　５年	ルイパスツール大学（フランス）客員教授（併任）
平成　６年	京都大学客員助教授（併任）
平成　８年	ナイメーヘン大学（オランダ）客員教授（併任）
平成　９年	マールブルグ大学（ドイツ）客員教授（併任）
平成１０年	東京大学大学院薬学系研究科教授
平成１５年	科学技術振興機構 ERATO プロジェクト研究総括を兼任
平成１９年	東京大学大学院理学系研究科教授
平成２０年	経済産業省グリーン・サステイナブルケミカルプロセス基盤技術開発プロジェクトテーマリーダーを兼任（９月より） 現在に至る

受賞歴

平成　３年	日本化学会進歩賞
平成　４年	有機合成化学協会研究企画賞
平成　９年	Springer Award in Organometallic Chemistry（Springer 賞）
平成１０年	Bio-Méga/Boehrinder Ingelheim Lectureship 賞

平成１１年	Merck-SFC Lectureship 賞
	Wyeht-Ayerst Lectureship 賞
平成１２年	Novartis Chemistry Lectureship 賞
	MIT Lectureship 賞
	Nagoya Lectureship 賞
平成１３年	Roche Lectureship 賞
	NPS Distinguished Lecturer 賞
	IBM 科学賞
平成１４年	名古屋シルバーメダル賞
	Organic Reactions Lecturer 賞
	Novo-Nortis Lectureship 賞
平成１５年	Manchester-Merck Lecturer 賞
平成１７年	三井化学触媒科学賞
	第一回日本学術振興会賞
平成１８年	Arthur C. Cope Scholar Awards（アメリカ化学会賞）
	Howard Memorial Lecturer 賞
	C.S. Hamilton Award
平成１９年	Merck-Cambridge Lecturer 賞
	Abbott-Chicago Lectureship 賞
平成２０年	チェコ科学アカデミー Leturer 賞

所属学会

日本化学会、日本薬学会、有機合成化学協会、アメリカ化学会、イギリス王立化学会、日本希土類学会、近畿化学協会、日本プロセス化学会、日本化学会グリーンケミストリー研究会、コンビケム研究会、日本抗生物質学術協議会

主な学会活動

国際学術誌「Journal of Combinatorial Chemistry」 Associate Editor (1999ー現在)

国際学術誌「Advanced Synthesis & Catalysis」 Associate Editor (2000ー現在)

国際学術誌「Molecules Online」Editorial Advisory Board (1997ー2000)

国際学術誌「Synthesis」Editorial Advisory Board (1999ー現在)

国際学術誌「CHEMTRACTS-Organic Chemistry」Expert Analyst (1999ー現在)

国際学術誌「Chemical Reviews」Editorial Advisory Board (2000ー現在)

国際学術誌「Organic&Biomolecular Chemistry」Editorial Board (2002ー現在)
第 5 回 f-元素に関する国際会議 (5th International Conference on f-Elements) コオーガナイザー (2003)
第 2 回グリーンサスティナブルケミストリーに関する国際会議および第９回グリーンケミストリーとエンジニアリングに関する年会　コオーガナイザー (2005)
国際学術誌「Chemistry, an Asian Journal」Editorial Board (2006-)

主要な業績等

水中での有機合成反応の開発
新規高分子固定化金属触媒の開発
触媒的不斉合成反応の開発
新規反応剤の開発

第３章　基本理念

3-1　研究背景

新たな有用物質をゼロから作り出すことのできる有機合成化学への期待は、時代とともに一層高まっている。さらに近年では、従来求められてきた高収率、高選択性など反応の効率化の問題に加えて、地球環境に負荷をかけない、持続可能なプロセスへの対応が益々重要になってきている。

3-2　研究目標

本プロジェクトでは、化学反応が起こる“場”をナノスケールで精密にデザインすることにより、反応場自体に高度な機能を付与し（高機能性反応場の構築)、これを活用した高効率的かつ環境調和型の新プロセスの開発を目指している。さらに、新たに開発した方法論に基づき、ナノカプセルなどを用いた新機能性物質や材料、創薬につながる医薬品候補化合物の探索にも取り組む。

3-3　基本構想

本研究では、高効率的な反応場構築のための機能性反応媒体として水を活用する。多くの場合、水は有機合成反応の障害になることから、反応媒体としてはトルエンやクロロホルムといった環境に有害な有機溶剤が用いられてきた。本研究では、界面活性剤と触媒を組み合わせた一体型触媒を用いることにより、水中でナノスケールの高度に疎水化された環境を構築できるという独自の知見に基づき、この魅力的な反応場を積極的に活用した高効率的な反応の開発を目指す。この他、超臨界流体やイオン性液体、無溶媒反応、さらにはマイクロチップ中の微小空間をも新しい反応場としてとらえて、積極的な活用を図る。

次に、高活性かつ繰り返し使用に耐え得る固定化触媒の開発を行う。独自に開発したマイクロカプセル化触媒、カルセランド型触媒などをベースに、高分子の周囲にナノスケールの反応場を構築し、これまで実現できなかった反応性や選択性の達成を目指す。

また、開発した高機能性固定化触媒を燃料電池用触媒などの機能性触媒へと応用を図る。さらに、高選択的な不斉合成反応を実現する微小空間も高機能性反応場としてとらえ、不斉触媒を機能性物質として用いた環境調和型プロセス開発を行う。

3-4　期待される成果

水中における化学反応は有機溶媒中とは大きく異なり、有機溶媒中で達成できない反応や

新規な反応の発見が期待できる。従来の有機合成化学が主に有機溶媒中での現象を扱っていたのに対し、水中での有機合成反応の発展は、「水中での有機化学」という新領域を開拓する。また、水は安価、無毒性、不燃性であることから、化学プロセスにおける反応溶媒を有機溶剤から水に転換できれば、コストの削減、安全性の向上など産業上のメリットは大きい。さらに、大気や河川への有機溶剤の漏出が減り、環境保全に繋がる。

優れた固定化触媒の開発は、合成反応の原子効率が向上し廃棄物の削減、稀少金属の活用、反応条件の温和化による省エネルギー型プロセスへの転換など環境調和型化学プロセスの開発に大きく貢献する。また、得られた高機能性固定化触媒の知見および技術は、燃料電池用触媒など次世代エネルギー技術への展開が期待できる。

3-5　戦略目標との関わり

これらの高機能性反応場を活用することにより、環境負荷を最大限低減し、資源を無駄なく活用する、エネルギー効率を極限まで高めた環境調和型化学プロセスの実現が可能になるものと期待される。

第４章　各グループの研究目標および成果と今後の展開

近年、「グリーンケミストリー」が先進国を中心に世界中で広がりを見せている。グリーンケミストリー（環境にやさしい化学）とは、「従来の化学プロセスを環境汚染物質や危険物質を出さない、あるいは使用しない物質合成プロセスへ転換する、また、従来の化学製品を環境負荷の小さな、あるいは無害な化学製品へ置き換えることにより、環境汚染を根元から絶とうとする化学技術」であり、化学のパラダイムシフトあるいは 21 世紀の化学の基盤とも言われている。人類の持続的な発展の為、化学と環境の共生を実現する事が今世紀の最重要課題と言える。

このグリーンケミストリーの推進において、有機合成化学は多くの物質合成プロセスを環境に優しいプロセスに転換していくという重大な責務をになっている。環境に優しいプロセスの要件としては、1）廃棄物を極力減らす、2）人体や環境に対して毒性の低い物質を用い、有害物質を生成しないように設計する、3）溶媒や分離剤などの補助物質は出来る限り削減する、4）原料は枯渇性ではなく再生可能なものを使う、5）エネルギー消費を最小にする、6）化学量論反応よりも触媒反応を目指す、などが挙げられる。

4-1　水反応場グループ・・・水中での有機合成反応の開発

4-1-1　当初の目的

我々のグループではこれまで、「反応溶媒としての水」に着目し、「水溶液中での有機合成」主要テーマとして様々な検討を行ってきた。水は環境にやさしいクリーンな媒体であり、最も安価で毒性や発火等の心配もないことから、反応溶媒として水の利用は化学プロセスに対してもメリットが大きい。また、生物界に目を転じると、生命の営みは大量の水の存在下での様々な有機化学反応の上に成り立っている。ここでは酵素が様々な反応を穏やかな条件下、高収率、高選択的に実現している。「酵素が働く媒体」という視点で水をとらえると、水は有機溶媒には見られない特性を有しており、それらを活かした反応開発は大きな可能性を秘めると同時に、生命や自然の真の理解につながるものと考えられる。

上記の背景を踏まえ当プロジェクトでは、水中でより精密な反応場を構築することによる高効率的（高収率、高選択的）かつ、真に環境調和型の触媒反応および化学プロセスの創成を目指した。

4-1-2　背景技術

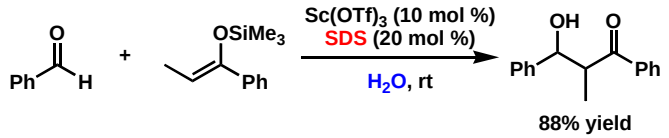
有機合成反応の中で汎用されているルイス酸触媒は、水やアルコールなど配位性のある溶媒中で触媒活性の低下や触媒自体の分解を招く。水中におけるルイス酸触媒の不安定性により、多くの合成反応はトルエンやクロロホルムなどの有機溶媒中で実施されてきた。我々は、ランタノイドトリフラートが水中で安定なルイス酸であるという発見を契機に、

これらを応用した種々の水中での合成反応の開発に着手した。

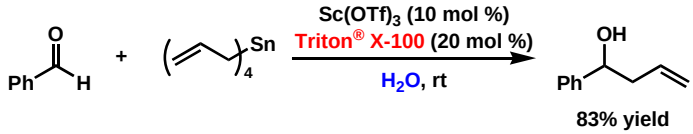
水中で有機合成反応を実現するためのもう一つの障害は、水に対する有機化合物の溶解度が低いことである。我々はこの問題を、水に安定なルイス酸である希土類金属トリフラートにドデシル硫酸ナトリウム（SDS）やTritonX-100 などの界面活性剤を添加することにより克服し、水のみを反応溶媒として用いることを可能にした。例えば、スカンジウムトリフラート(Sc(OTf)$_3$)と界面活性剤を組み合わせて用いたところ、アルドール反応やアリル化反応などの炭素−炭素結合形成反応が水中で円滑に進行した。

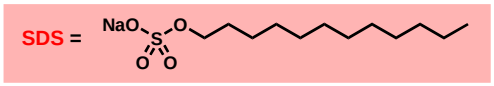
Lewis Acid Catalysis in Micellar Systems

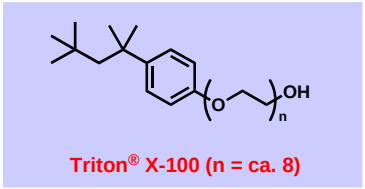
Sc(OTf)$_3$-catalyzed Aqueous Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers with Aldehydes



Sc(OTf)$_3$-catalyzed Allylation Reactions of Aldehydes

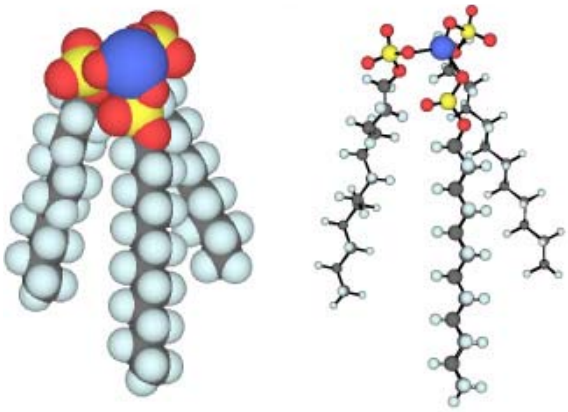






ここで得られた知見を基に、我々はスカンジウムのルイス酸としての機能とSDSの界面活性剤の機能を併せ持つ、ドデシル硫酸スカンジウム[Scandium tris(dodecyl sulfate)、

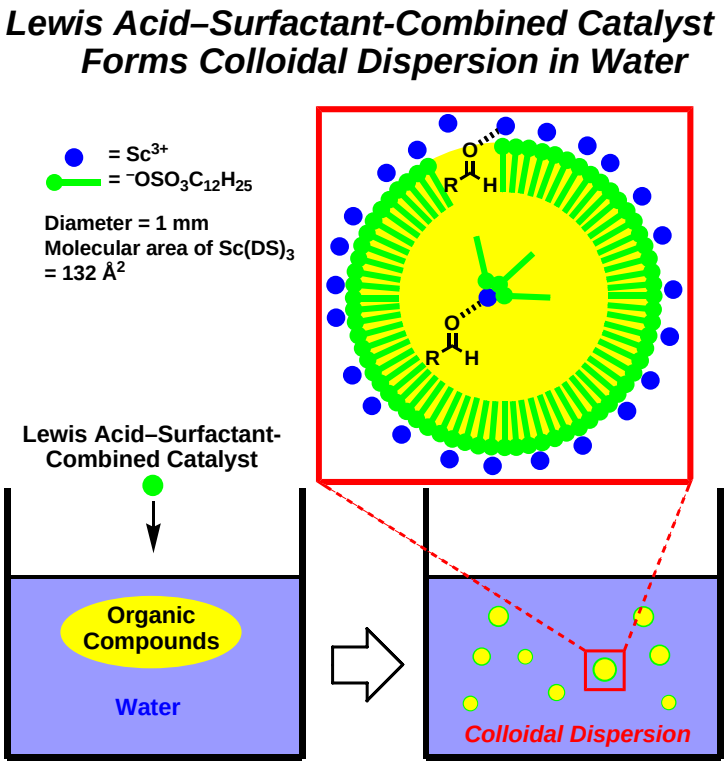
Lewis Acid-Surfactant Combined Catalyst (LASC)



Sc(OSO$_3$C$_{12}$H$_{25}$)$_3$ = Sc(DS)$_3$

Sc(DS)$_3$、STDSとも表記]を開発した。STDSは水中でアルドール反応を円滑に進行させるが、塩化メチレンやジエチルエーテルなどの有機溶媒中ではほとんど反応を加速しない。従って、これは水を溶媒として用いる反応系に適合した触媒であると言える。我々は本触媒をルイス酸-界面活性剤一体型触媒［Lewis Acid-Surfactant- Combined Catalyst (LASC)］と命名した。

以下に、本触媒を用いる反応系の概念図を示す。水中に有機化合物を加えると二相に分離するが（図左下)、ここに界面活性剤の機能を持つ LASC を加えると有機化合物は水中に分散し（図右下）懸濁液となる。



顕微鏡による観察や反応速度の比較の結果、LASC を用いる反応系では、コロイド界面付近が反応場として機能していることが示唆された。即ち、コロイド粒子の表面は LASC が親水基を水相（外側）に、疎水基をコロイド内部に向ける形で形成され、内部には有機化合物が偏在する（図右上)。このコロイドの表面付近で、有機化合物はその酸素原子が LASC のルイス酸金属部分に配位し活性化される。

LASC は水溶的中における、アルドール反応、Michael 反応、Friedel-Crafts 型共役付加反応、Mannich 型反応などのルイス酸触媒として有効に機能する。

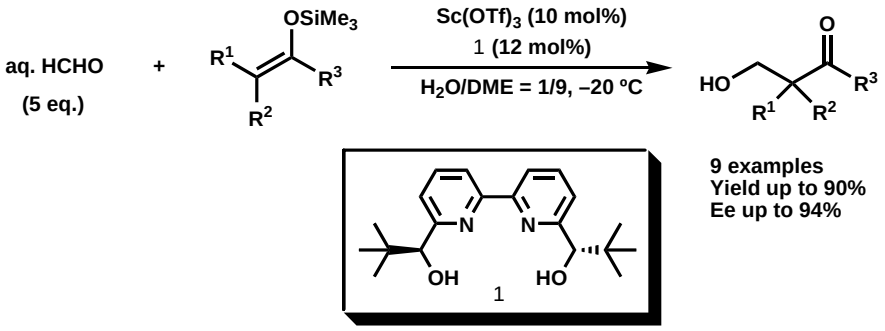
さらに、LASC とキラル配位子を組み合わせることにより水中での触媒的不斉反応へ展開し、中程度の立体選択性ではあるが、ルイス酸触媒を用いた水中での不斉アルドール反応に初めて成功した。

4-1-3　本プロジェクトで得られた成果

A) Sc(OTf)$_3$-キラルビピリジン配位子を用いる不斉ヒドロキシメチル化反応

ヒドロキシメチル化反応は一炭素を提供する有用な手法の一つである。しかしながら一般に、ホルムアルデヒドを用いるヒドロキシメチル化反応は、プロキラルでないアルデヒドを用いるため不斉場を制御するのは困難とされてきた。当グループでは種々の不斉配位子をスクリーニングした結果、1 とスカンジウムトリフラート(Sc(OTf)$_3$)から調製される錯体が、ホルムアルデヒド水溶液を用いるシリルエノールエーテルへの不斉ヒドロキシメチル化反応において有効に機能し、高収率かつ高立体選択的に生成物を与えることを見出した[51, 100, 112]。

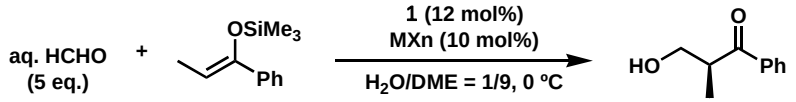
Scandium-Catalyzed Asymmetric Hydroxymethylation



B) Bi(OTf)$_3$-キラルビピリジン配位子を用いる不斉ヒドロキシメチル化反応

不斉配位子 1 とより効果的な不斉環境を構築し得るLewis酸触媒を詳細に探索したところ、ビスマストリフラート(Bi(OTf)$_3$)が興味深い挙動を示した[69, 85]。

Enantioselective Hydroxymethylation Using Metal Catalysts

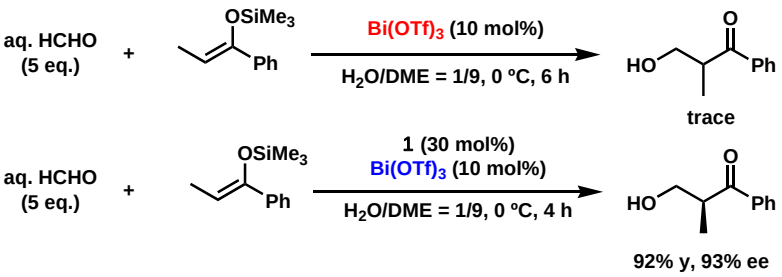


Catalyst	ID[a] (Å)	Yield (%)	Ee (%)	Catalyst	ID[a] (Å)	Yield (%)	Ee (%)
AgOTf	2.56	trace	53	$Cd(ClO_4)_2$	1.80	4	0
$Bi(OTf)_3$	2.34	26	78	$Zn(OTf)_2$	1.80	8	0
$Pb(OTf)_2$	2.26	10	10	$Sc(OTf)_3$	1.74	70	84
$Yb(OTf)_3$	2.08	4	32	$Fe(OTf)_3$	1.56	25	20
$In(OTf)_3$	1.84	15	66	$Ga(OTf)_3$	1.52	3	0
$Sb(OTf)_3$	1.80	trace	18	$Cu(OTf)_2$	1.46	8	–58

[a] Ionic diameter.

一般的に$Bi(OTf)_3$は水中で安定に存在するルイス酸ではない。すなわち、$Bi(OTf)_3$を単独で用いた場合、水存在下で生成するトリフルオロメタンスルホン酸によってシリルエノールエーテルが加水分解され、目的の反応が進行しない。しかしながら、１と$Bi(OTf)_3$を組み合わせて用いた場合、目的物が高い収率およびエナンチオ選択性で得られた。すなわち、$Bi(OTf)_3$は配位子によって安定化され、水中でもLewis酸として機能したものと考えられる。この発見により、従来の「水中で安定なLewis酸；Water-Compatible Lewis Acids」の概念が拡張された。

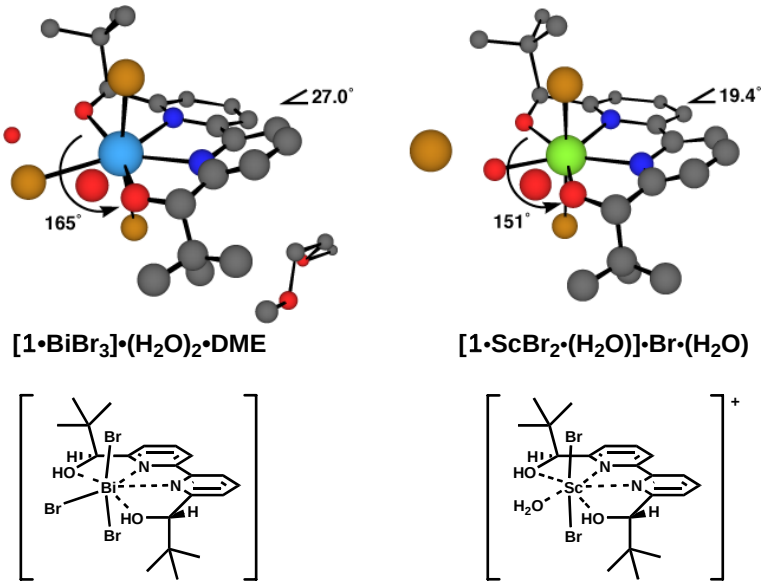
Ligand Stabilization of the Bismuth Catalyst in Aqueous Media
A New Entry to "Water-Compatible Lewis Acids"



$$xBi^{3+} + yH_2O \rightleftharpoons Bi_x(OH)_y^{(3x-y)+} + yH^+$$

Le Roux, C. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517.

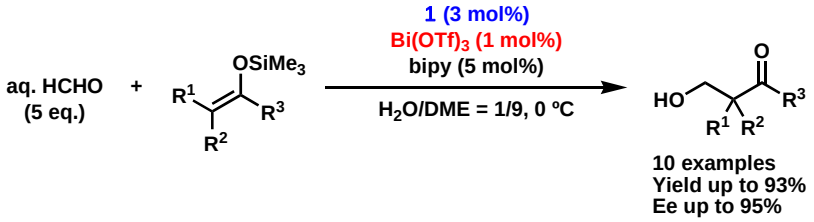
さらに興味深いことに、Sc および Bi は、それらの原子半径の値が大きく異なるにも関わらず､配位子 1 との錯体は非常に類似した構造を示すことが X 線結晶構造解析から判った。



詳細な条件検討の結果、わずか 1 mol%の$Bi(OTf)_3$を 3 mol%のリガンド、5 mol%の添加剤

と組み合わせて用いることにより、広い基質一般性をもって、触媒的不斉ヒドロキシメチル化が進行することを明らかにした。

Bismuth-Catalyzed Asymmetric Hydroxymethylation



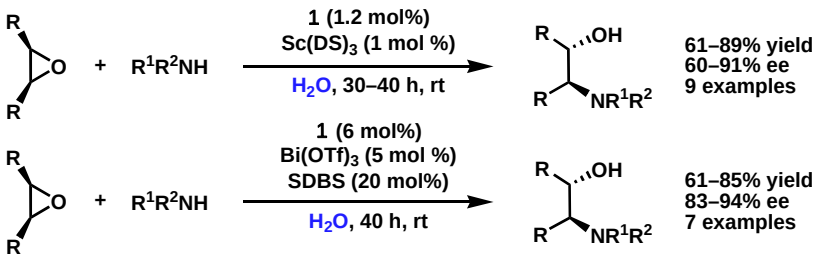
C) Lewis 酸−界面活性剤一体型触媒を用いる完全水中での合成反応の開発（Ⅰ）・・・メソエポキシドの不斉開環反応

水−有機溶媒混合系、すなわち水系溶媒での不斉合成反応から**完全水中**での不斉合成反応への展開において、最も重要な要素は、疎水的な反応場をいかに効率的に構築するかである。そのためのアプローチとして、Lewis 酸−界面活性剤一体型触媒（LASC）を用いた触媒開発を行った。

当グループで既に見出されている$Sc(DS)_3$はLewis酸と界面活性剤の両方の性質を持つ触媒であり、水中で反応基質を取り込みながら、コロイドを形成する。水に不安定な基質を用いた場合でも反応が円滑に進行することから、この触媒は水中で高度な疎水場を構築していると考えられる。

$Sc(DS)_3$と不斉配位子 1 から調製される不斉触媒は、メソエポキシドのアミンによる開環反応を完全水中で円滑に促進させ、対応する光学活性β−アミノアルコールを高収率および高立体選択的に与えた[89]。また$Bi(OTf)_3$と 1、およびドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムから水中で調製される触媒も同様の機能を有することが明らかとなった[83]。

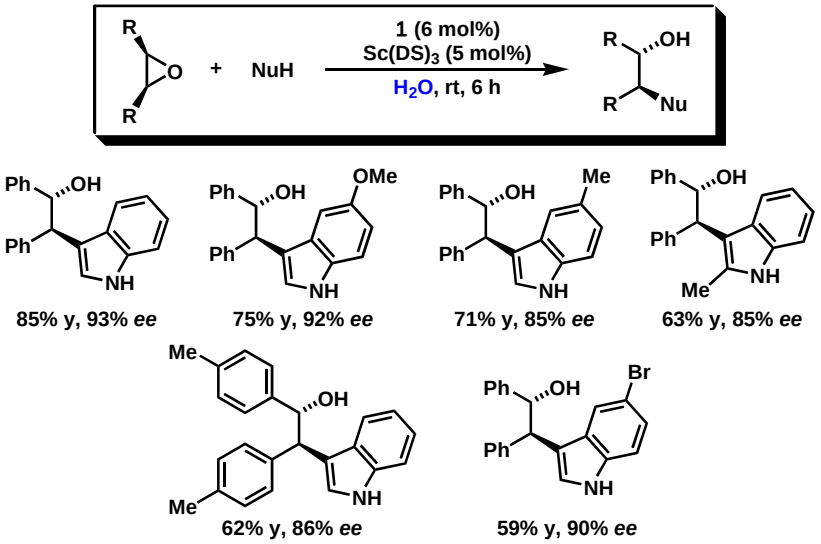
Catalytic Asymmetric Epoxide Ring Opening in Water



Chiral Hydrophobic Environments are created!

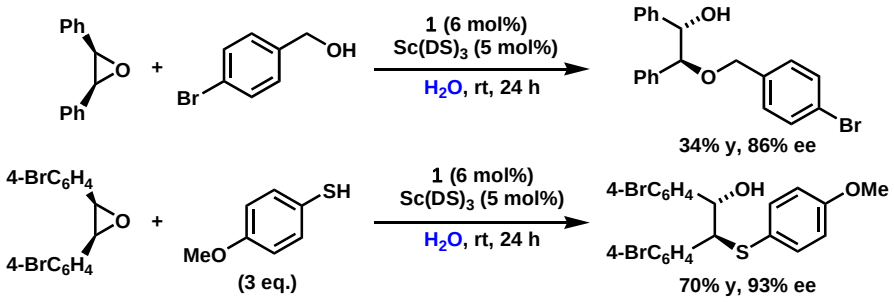
さらに$Sc(DS)_3$と 1 から調製される触媒は、メソエポキシドの不斉開環反応に於いてインドール誘導体を求核剤として用いても有効に機能し、医薬品合成の中間体として有用な光学活性インドール誘導体を完全水中に於いて高立体選択的に与えた[42, 50]。

Epoxide Ring Opening with Indole Derivatives



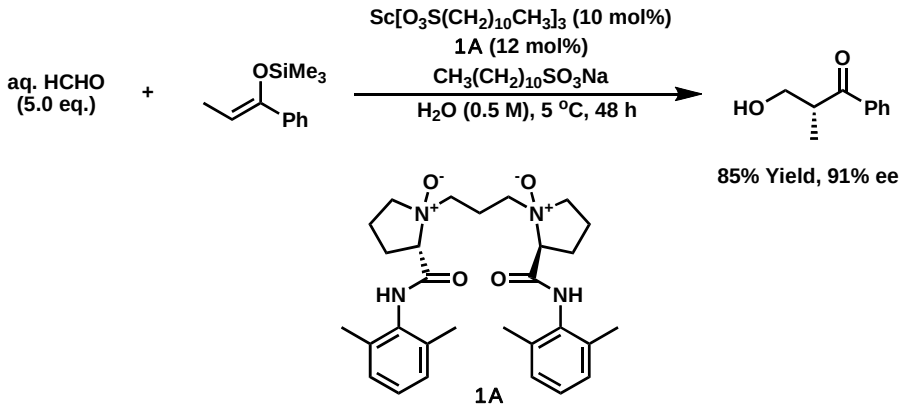
また、求核種としてアルコールやチオールを用いた場合も、本触媒は完全水中で有効に機能し、それぞれの付加体が高立体選択的に得られた[58]。

Epoxide Ring Opening with O- and S-Nucleophiles

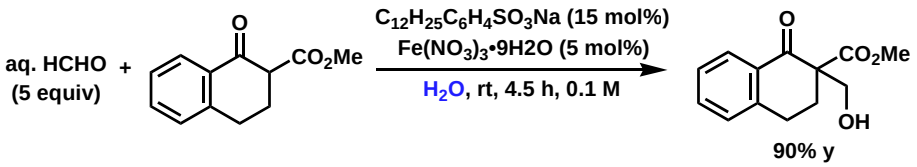


D) Lewis 酸−界面活性剤一体型触媒を用いる完全水中での合成反応の開発（Ⅱ）

本触媒系の更なる展開として、ホルムアルデヒドを用いる不斉ヒドロキシメチル化、不斉アルドール反応を開発した。また、完全水中で有効な不斉触媒として前記のビピリジンリガンド 1-Sc(DS)$_3$系に続き、リガンド 1A と Sc[$O_3S(CH_2)_{10}CH_3$]$_3$の組み合わせを見出した[14]。本触媒系も多くのケイ素エノラートとホルマリンとの反応に於いて、高収率かつ 90%ee以上の高いエナンチオ選択性で対応するヒドロキシメチル化体を与える。



さらに、新たな反応として、β−ケトエステルとホルムアルデヒド水溶液を用いる直接的ヒドロキシメチル化反応が鉄触媒によって加速されることを見出した[46)]。

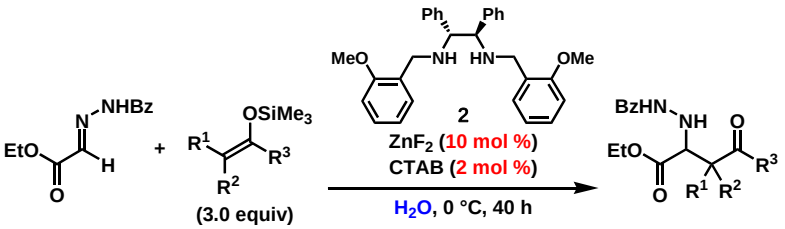


E）キラルジアミン配位子を用いる水溶液中での触媒的炭素−炭素形成反応

Lewis 酸によりイミンを活性化する触媒的不斉合成反応は、原料および生成物の塩基性が触媒活性を低下させる等の理由により実現が難しい。さらに、このような反応を完全水中で行う場合、大量に存在する溶媒分子も Lewis 酸触媒に配位することから、さらに困難なものとなる。

水中においてフッ化亜鉛とキラルジアミン 2 から調製される錯体は、界面活性剤存在下、

Catalytic, Enantio- and Diastereoselective Mannich-type Reactions in Water



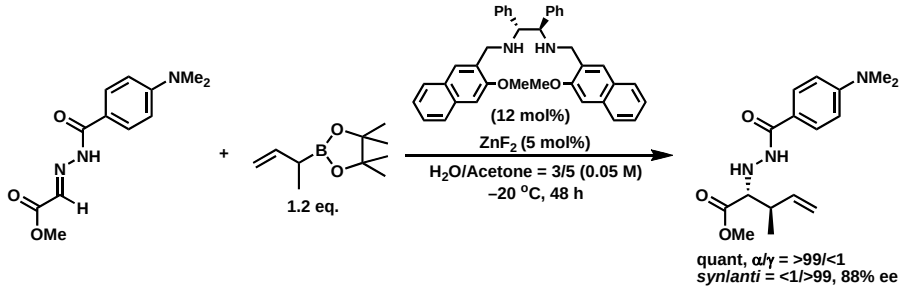
R^1	R^2	R^3	2 (mol %)	yield (%)	*syn*/*anti*	ee (%)
Me	H	Ph	5	87	93/7	96
Me	H	4-MeO-C_6H_4	10	76	96/4	96
Et	H	Ph	10	74	96/4	96
H	Me	Et	10	75[a]	13/87	92

[a] 155 h.

α−ヒドラゾノエステルを用いるMannich型反応を立体選択的に促進し、対応する生成物を高立体選択的に与えた[81, 119]。

最近、このフッ化亜鉛−キラルジアミン触媒が、アリルホウ素を求核剤とするヒドラゾノエステルとの反応おいて、対応するアリル化体を高収率・高エナンチオ選択性に与えることを見いだした。本反応では、ホウ素のα位に置換基を持つアリルホウ素を用いると形式的なα付加体が得られることから、トランスメタル化によりキラルアリル種が生成する反応機構が示唆される[23]。これまでアリルホウ素はγ付加しか知られておらず、本結果は反応論的にも極めて興味深い。

Asymmetric Allylation via Fomal α-Addition in Aqueous Media



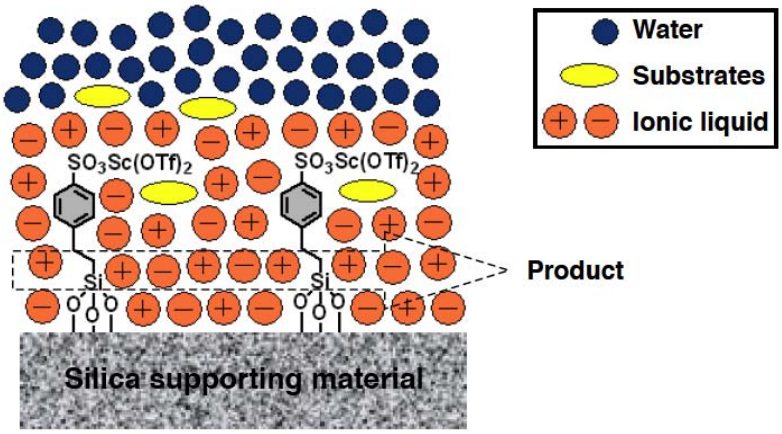
F）イオン性液体を用いる水中での有機合成反応

F)−1.　シリカ固定型スカンジウム−イオン性液体触媒を用いる水中での有機合成反応の開発

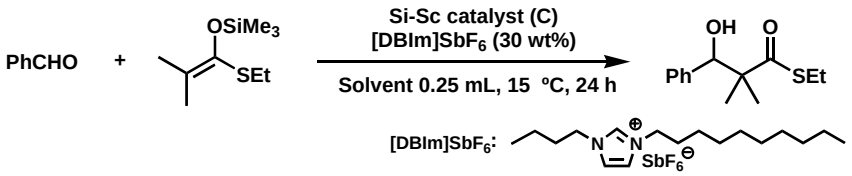
完全水中での反応開発においては有効な疎水場をいかにして構築するかが鍵となる。シリカゲルに固定化したSc触媒にイオン性液体を添加して得られる複合触媒を水中で用いると、シリカ表面に疎水的な性質を有する層ができアルドール反応が進行した[59]。本触媒系ではイオン性液体、Sc 触媒、水の３つの要素が反応を円滑に進行させるために必須である。

Si-Sc-IL Catalyst System in Water

New Concept:
Combination of Silica-supported Metal Catalysts with Ionic Liquid (IL)



Si-Sc-IL Catalyzed Mukaiyama Aldol Reaction in Water

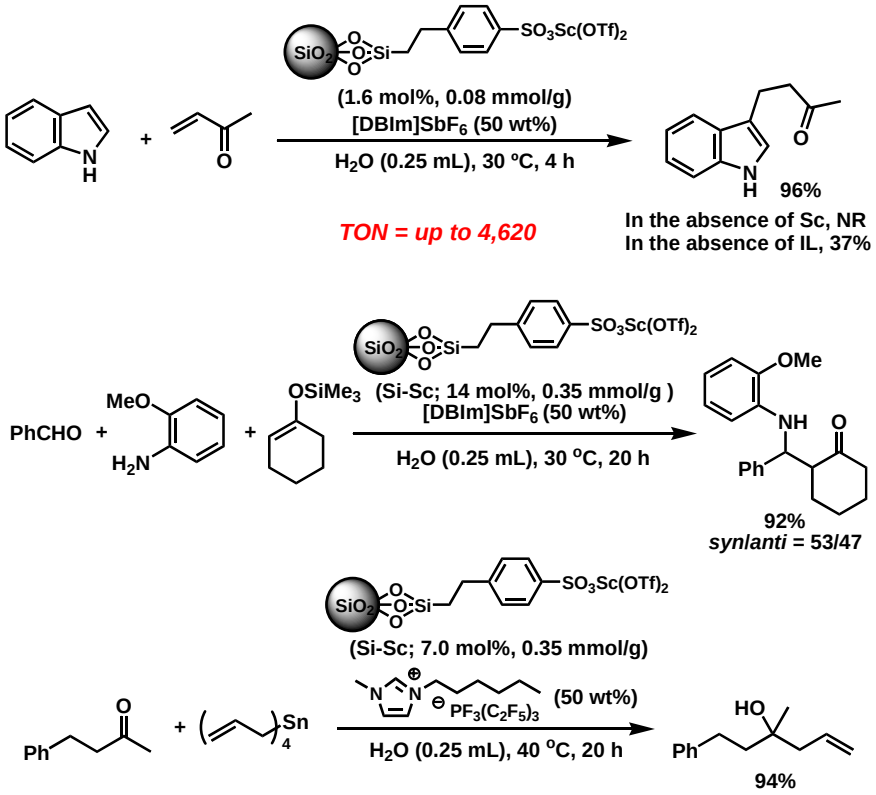


Entry	Catalyst (Sc loading)	Sc amount (mol%)	Solvent	Yield (%)
1	C (0.27 mmol/g)	5.4	H_2O	97 (95[b], 90[c]), 31[d]
2[a]	—	0	H_2O	0
3	C (0.27 mmol/g)	5.4	Hexane	26
4	C (0.27 mmol/g)	5.4	Et_2O	22
5	C (0.27 mmol/g)	5.4	—	25

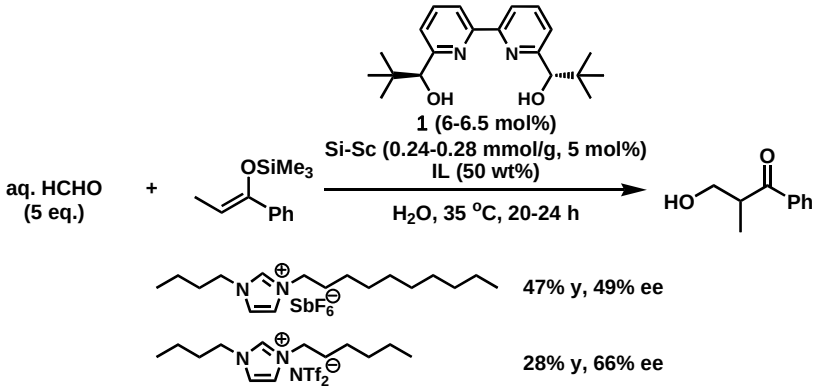
[a] In the absence of Sc; [b] The second run; [c] The third run; [d] Without ionic liquid.

さらに本触媒はMichael反応において非常に高いTONで反応を促進し、Mannich型反応やケトンのアリル化反応においても高活性を示した[48)]。また、キラルビピリジン配位子を用いた不斉反応においても、現時点では収率、エナンチオ選択性に改善の余地はあるが、今後に期待できる結果を得ている。

Michael Reactions of Indoles in Water



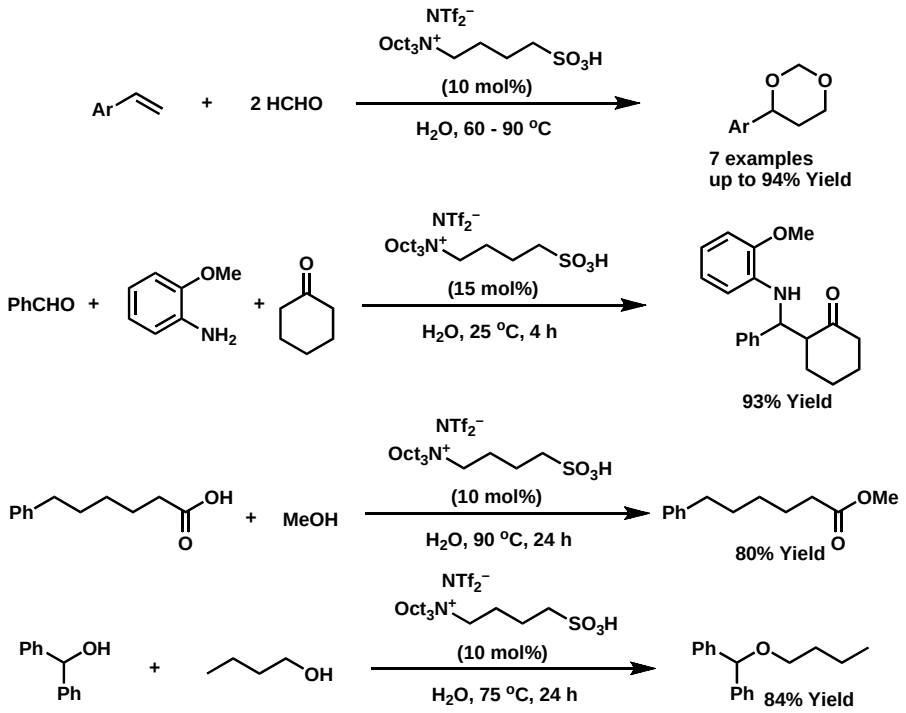
Asymmetric Hydroxymethylation Using Si-Sc-IL with Chiral Bipyridine



F)-2.　ブレンステッド酸型のイオン液体を用いる水中での有機合成反応

疎水的なブレンステッド酸型のイオン液体を触媒として用いると、水を溶媒とした場合にPrins環化反応・三成分Mannich型反応・脱水エステル化反応等が円滑に進行することも明らかとした。この触媒は反応後に回収・再使用が可能であり、その際に触媒活性の低下はみられていない[56]。

Hydrophobic Brønsted Acidic Ionic-liquids



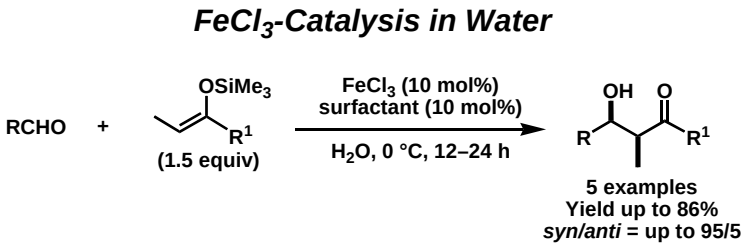
G) Lewis 酸触媒を用いる水溶液中での炭素-炭素結合形成反応

G)-1. 鉄(Ⅲ)を用いるアルドール反応

水中で機能する新たなLewis酸として、鉄および銀が有効であることを見出した。

鉄は最も安価に入手できるLewis酸の一つであり、金属としては安全性も高い。塩化鉄

(Ⅲ)を用いるアルドール反応が界面活性剤存在下、完全水中でジアステレオ選択的に進行し、目的物を高いsyn選択性で与えた[126]。

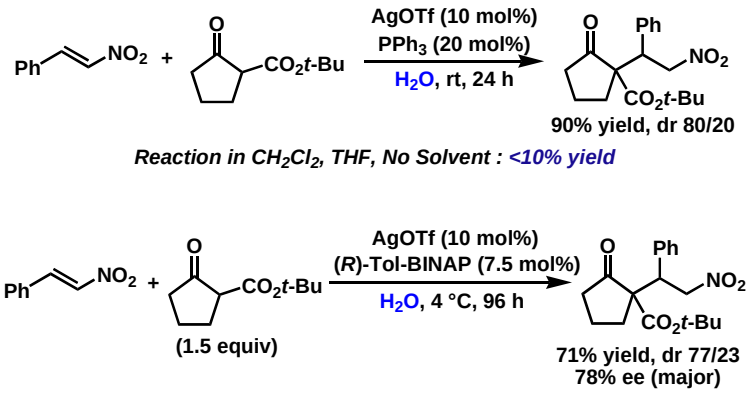


また、本章D)で述べたように、硝酸鉄(Ⅲ)も界面活性剤存在下、完全水中での 1,3-カルボニル化合物に対するヒドロキシメチル化反応の有効な触媒となることを見いだした。本反応は穏やかな条件下円滑に反応が進行し、目的物を高収率で得ることができる[46]。

さらに、酸化鉄(Ⅲ)－界面活性剤一体型触媒は、ベンジル位のメチレンをTBHP (t-butyl hydroperoxide)により水中で効率的に酸化し、対応するケトンを高収率で与えた[10]。

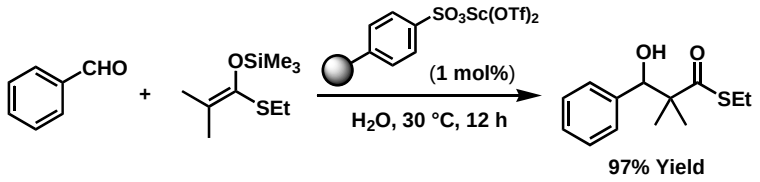
G)-2. 銀(Ⅰ)を用いる Michael 型反応

AgOTfは完全水中におけるニトロアルケンとβ-ケトエステルとのMichael型反応を効率的に活性化し、高収率と良好なジアステレオ選択性で目的物を与えた[71]。さらに、本反応系に触媒量の不斉配位子を添加したところ、良好なエナンチオ選択性が認められた。



G)-3.　疎水性高分子固定化スカンジウム触媒を用いるアルドール反応

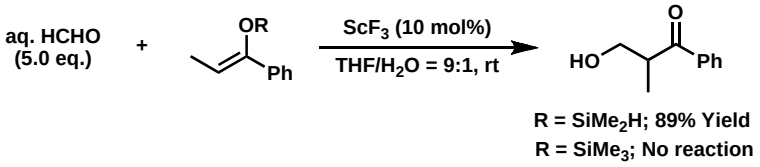
当グループでは既に、架橋ポリスチレンを担体としたスカンジウム触媒が水中に於いてLewis酸触媒として機能することを見出していたが、今回、スカンジウムの担持量や固定化部位の構造を変化させることにより反応性の向上、有機溶媒中とは異なる位置選択性が発現することを見出した[118]。



G)-4.　フッ化スカンジウムを触媒とするアルドール反応

ホルマリンとケイ素エノラートとのヒドロキシメチル化反応においてフッ化スカンジウムも有効な触媒であることを見いだした[18)]。本反応は、汎用されているトリメチルシリルエノラートは全く反応が進行しないのに対し、ジメチルシリルエノラートでは速やかに反応が進行し目的とするアルドール体を与える。

ScF_3 Catalyzed Hydroxymethylation of Dimethylsilyl Enolates

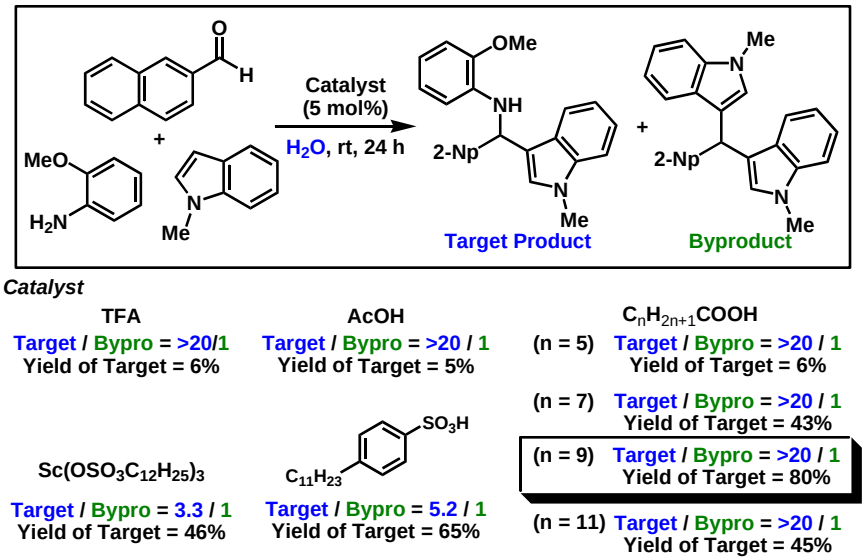


H）その他の水溶液中での有機合成反応

H)-1.　３成分アザ Friedel-Crafts 反応とそれを用いた抗ガン剤ライブラリー合成応

通常、アルデヒド、アミン、インドール誘導体によるアザ Friedel-Crafts 反応は、有機溶媒中ではインドールが過剰反応した副生成物が主に得られ、目的とする化合物を選択的に得ることは困難である。一方、望みのアザ Friedel-Crafts 反応は、その後の化学修飾が複

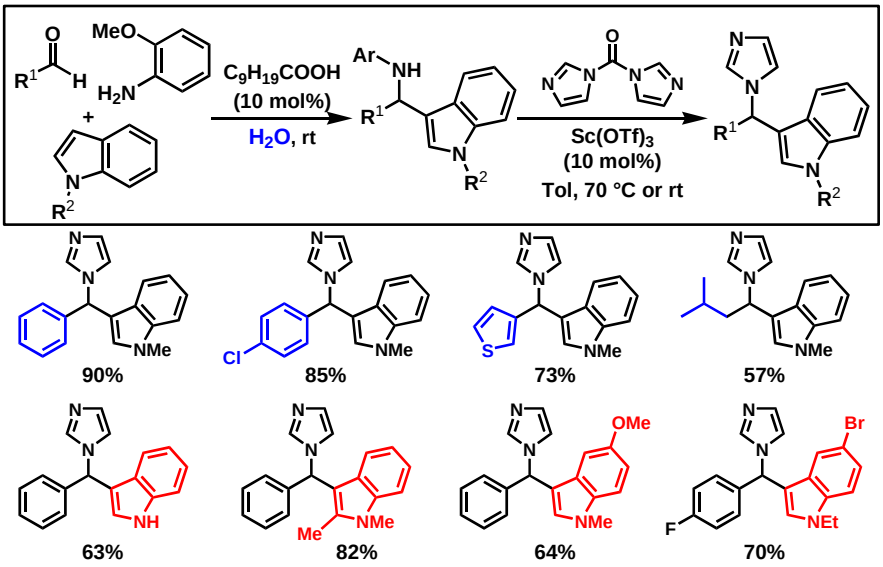
Three Component Aza-Friedel Crafts Reactions in Water



数可能な化合物を与えるため、医薬品中間体を提供する有効な手法となりうる。本反応はBrønsted酸によって触媒され、水を溶媒とすることで、目的の生成物が選択的に得られてくることが判った[57]。また触媒としては、$C_9H_{19}COOH$が最も良い結果を与えた。

また目的とした反応から得られた生成物に、種々の求核剤を作用させると、効率良くインドール誘導体が得られた。本手法はグリーンケミストリーを指向しているだけでなく、医薬品化合物ライブラリー構築のためにも有用なものである。

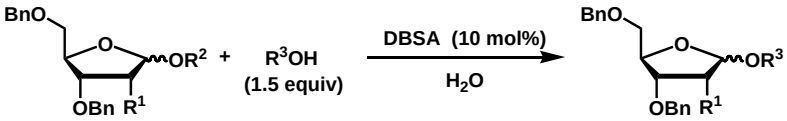
Library Synthesis of Anti-Breast Cancer Drug Type Compounds



H)-2.　グリコシル化反応

水中での疎水性相互作用を利用したグリコシル化反応がドデシルベンゼンスルホン酸(DBSA)を触媒として円滑に進行し、β-グルコースが選択的に得られた[78]。

DBSA-Catalyzed Glycosylation of Furanoses

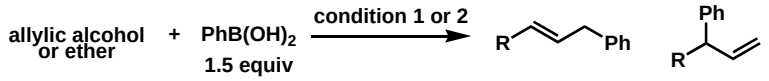


R^1	R^2	R^3	Conditions	Yield (%)	α/β
H	H	n-$C_{12}H_{25}$	40 °C, 3 h	88	36/64
OBn	H	n-$C_{12}H_{25}$	40 °C, 12 h	83	9/91
H	Me	n-$C_{12}H_{25}$	40 °C, 12 h	73	39/61
OBn	Me	n-$C_{12}H_{25}$	80 °C, 12 h	82	6/94
H	H	C_2H_5	40 °C, 1 h	15	42/58
H	H	n-C_4H_9	40 °C, 1 h	50	40/60
H	H	n-$C_{12}H_{25}$	40 °C, 1 h	85	35/65

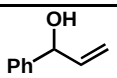
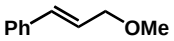
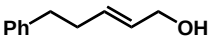
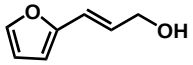
H)-3. Pd 触媒を用いたアリル位置換反応

水中でのアリルアルコールの脱水を伴うアリルボロン酸を用いたアリル位置換反応は、パラジウム触媒により温和な条件下円滑に進行し、目的物を良好な収率で与えた[98)]。

Allylic Substitution in Water



condition 1: $[Pd(allyl)Cl]_2$ (0.5 mol %), PPh_3 (3 mol %), H_2O, reflux, 4 h.
condition 2: $[Pd(allyl)Cl]_2$ (1 mol %), $P(o\text{-Tol})_3$ (2 mol %), NaOH (2 mol %), H_2O, 40 °C, 3 h.

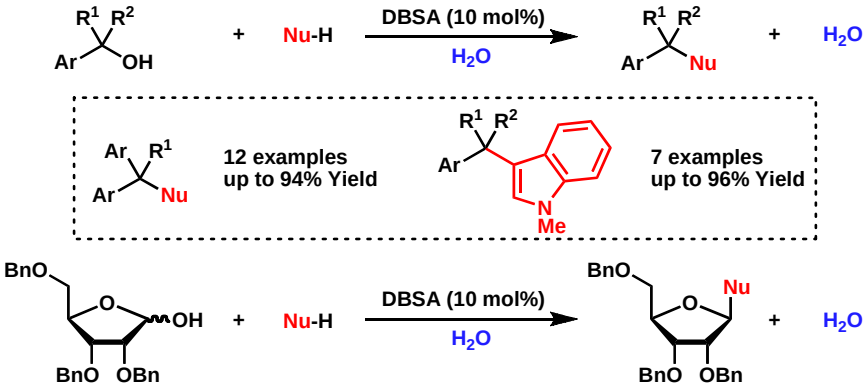
	condition 1	condition 2
Allylic alcohol or ether	Yield (%)	Yield (%)
	76	67
	83	61
	38	55
	71[a]	65[a]

[a] Total yield of two isomers (linear: branched = 2 : 1).

H)-4.　水中での脱水的求核置換反応

ベンジルアルコール類の水中での脱水的求核置換反応もドデシルベンゼンスルホン酸(DBSA)を触媒として用いることで円滑に進行した。本反応は炭素求核剤のみならずヘテロ原子を含む種々の求核剤を用いることができ、また、1-ヒドロキシ糖のC-グリコシル化を立体選択的に行なえる[47)]。

Dehydrative Nucleophilic Substitutions of Alcohols in Water



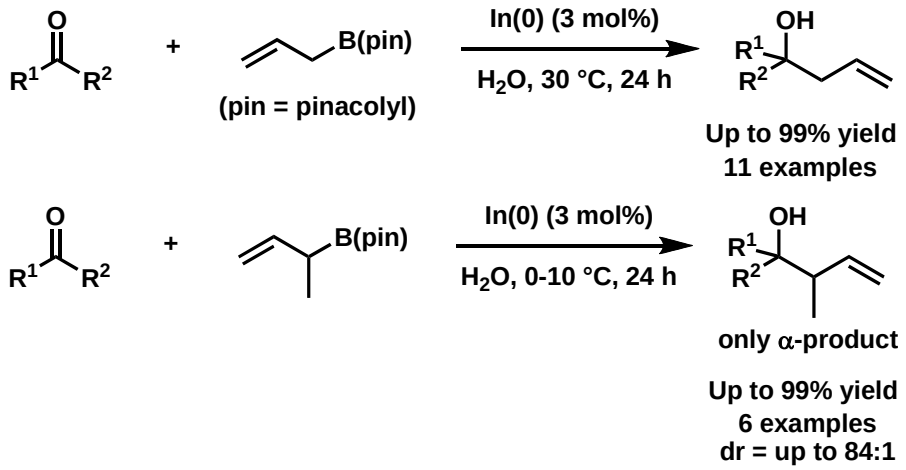
H)-5. In(0)を触媒として用いるアリル化反応の開発

これまでに０価のインジウムを用いるアリル化反応は数多く報告されているが、それら

は全て基質と当量以上のインジウムを必要とする。これまでに、０価のインジウムを触媒として用いる炭素炭素結合生成反応は知られていない。

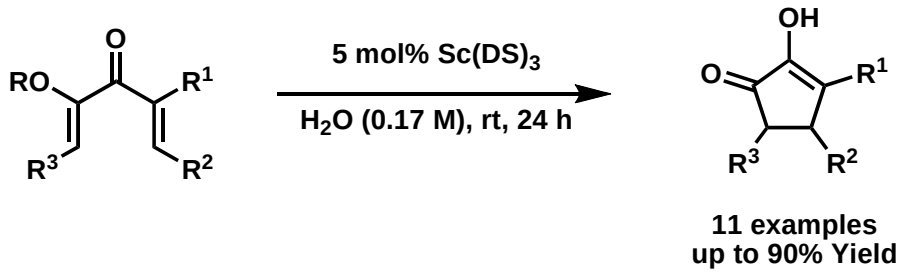
今回我々は、触媒量の０価のインジウムが、水中におけるアリルボロネートとケトンとの反応を触媒することを見いだした[8)]。その基質一般性は広く、いずれの場合にも８０％以上の高収率で目的付加体を与えることが分かった。また、α-メチル置換アリルボロネートを用いたところ、α付加体が高選択性、高収率にて得られた。また、そのジアステレオ選択性は極めて高いものであった。反応終了後は０価のインジウムは金属の塊として得られ、それを回収し再使用することも可能であった。不斉配位子を触媒量添加すると、中程度ながらエナンチオ選択性が発現した。

本反応の反応機構ははっきりと解明されていないが、水が本反応を進行させる上で重要な役割を担っていることが分かっている。また、インジウムがルイス酸、またはルイス塩基として機能している可能性は低いことが対照実験により明らかとされた。現在のところ、インジウムの表面上で反応が進行していると考えている。



H)-6. Lewis 酸−界面活性剤一体型触媒を用いる水中での Nazarov 型反応

ジビニルケトンを有機溶媒中でルイス酸処理するとシクロペンタノン誘導体を与えるが（Nazarov型反応）、完全水中で触媒量のSc(DS)$_3$と処理した場合は、α-ジケトン体が高収率で得られることを見出した[5)]。本反応も水を反応媒体とすることにより有機反応の可能性が拡張された例である。



4-1-4　今後の研究展開・方向性

５年間の研究の結果、完全水中における高効率的な触媒的不斉合成反応として Mannich 型反応、ヒドロキシメチル化反応、メソエポキシドの開環反応などを開発した。これらの反応の多くはプロジェクト開始時点で極めて難易度が高いと考えていたが、水中での有効な疎水場と高度な不斉反応場を構築することにより、水に安定なルイス酸ばかりでなく不安定なルイス酸を用いても高収率・高立体選択的な反応が可能であることを示せた。また、アリルボロネートのα付加反応、インジウム金属を用いる触媒反応など、これまで有機溶媒を用いる系では実現できなかった反応が、水中で行えることを明らかにした。

本成果は、環境に優しい化学プロセスとして水を反応溶媒に用いる手法の端緒を開いたと言える。また、学術的にも、これまでの「有機溶媒を用いる有機化学」から「水溶媒を用いる有機化学」の新しい可能性を示すことができた。今後は異なるタイプの反応、有機溶媒中ではより困難な反応の完全水中による実現を目指す。また、当プロジェクトの固定化触媒グループの知見を取り入れ、固定化触媒を用いる完全水中での不斉合成反応の開発を進める。さらに、これらの成果のプロセス化を指向し、固定化触媒を用いた連続流水系での合成反応の開発に着手する。

4-2　固定化触媒グループ

4-2-1　当初の目的

環境破壊や資源の枯渇が深刻な現在、環境に負荷を与えず、資源を最大限に活用するための化学技術として高機能触媒の開発は急務である。

現在、多くの化学プロセスに於いては主に工学的な要件から不均一系触媒が用いられている。一方、高い選択性が求められる反応などでは均一系触媒が用いられる場合も多い。グリーンケミストリーの観点からは、生成物との分離が容易で再使用が可能な不均一系触媒の方が望ましいが、均一系触媒反応の中には不均一系触媒で代替不可能な反応も多い。また、均一系触媒を不溶性の担体に担持して不均一系触媒とする手法は、触媒活性や選択性の低下を伴いやすい上、担体からの触媒の漏れ出しを完全に防ぐのは極めて難しい。

当プロジェクトでは、我々のグループが既に開発した、ナノサイズ金属クラスターの有機高分子への担持方法であるマイクロカプセル化法を基礎とし、より制御された反応場を構築することで、均一系触媒にも劣らない優れた反応性・選択性を有し、回収再使用が容易な高分子固定化触媒の開発を進める。また、これらの高機能性高分子固定化触媒を水系反応、不斉合成反応、フローシステム、マイクロリアクターなどに応用し、環境に負荷を与えず、資源を最大限に活用する化学プロセスの実用化を目指した。

4-2-2　背景技術

環境調和型化学プロセス構築のために有効な方法の一つは、効率的な触媒反応の利用である。化学工業では、金属の単体をカーボン・アルミナ・無機物等に固定した固体触媒が古くから使用されてきた。これらの固体触媒はろ過により反応液から分離でき、再使用も可能であることから、限りある資源の有効利用という点ではグリーンケミストリーに合致した触媒であると言える。しかしながら、一般に金属触媒は固定するとその触媒活性が低下し、また、一度使用した触媒はさらに活性が低下することが多い。さらに、固体触媒からの金属の漏出は、触媒活性の低下だけでなく生成物への金属の混入を招くため、医薬品合成などにおいては致命的な問題になりかねない。

一方、有機金属錯体は種類も豊富で選択的・特異的な反応を誘起するものが多く、有機合成化学上重要ではあるが、これらは一般に反応液に溶解するため、触媒の回収・再使用は困難である。また触媒の除去に溶剤や分離剤などの補助物質を必要とする場合、これらの補助物質が廃棄物となっている。

このような観点から近年、回収・再使用が可能で、真に高い活性を有し、金属の漏出が起こらない固定化触媒の開発を目指した研究が活発に行われている。これらの中には回収・再使用に成功した例もあるが、多くは金属触媒を共有結合や配位結合により担体に固定するもので、一般にその調製は煩雑であり、固定による活性の低下を伴い易い。

我々は上記問題の抜本的な解決を目指して、早くから高分子固定化触媒の開発を行ってきた。

合成高分子は化学修飾が比較的容易なことから、固定する金属触媒の性質、固定化方法、適用する反応の種類などによって、適宜担体の構造を変化させることが出来るという利点を有している。このような利点を活かし、我々は様々なマイクロカプセル化触媒（Microencapsulated Catalyst: MC Catalyst）を開発してきた。

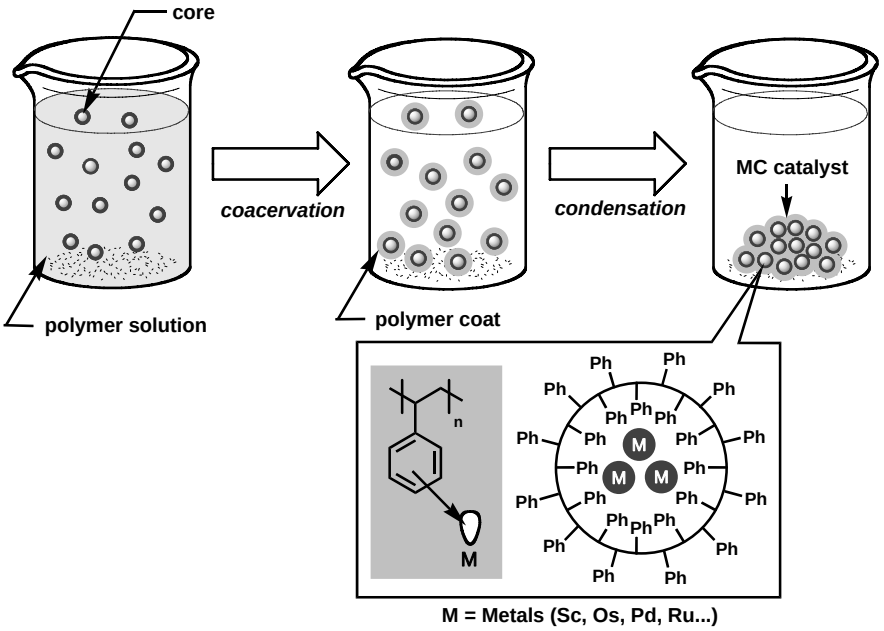


図 1

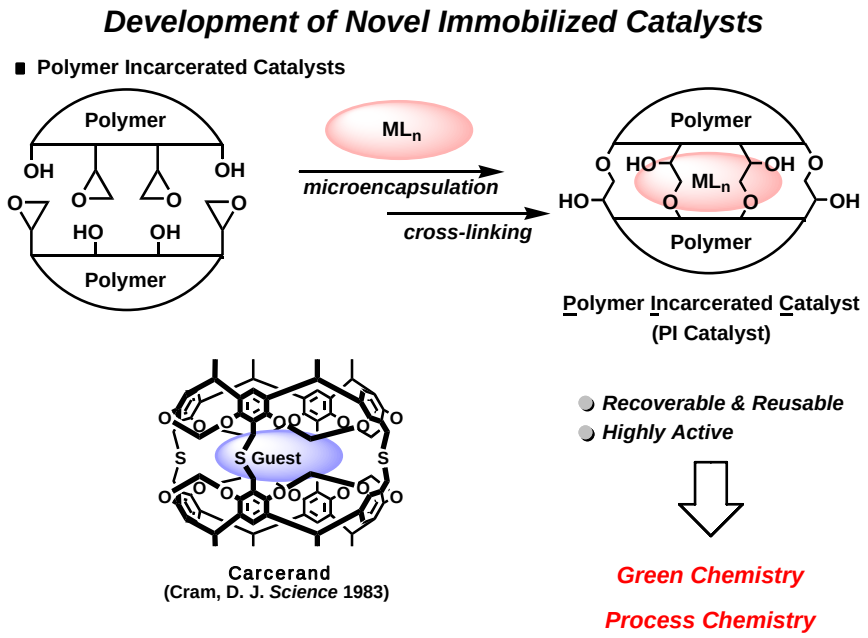
マイクロカプセル化触媒は、医薬品、農薬、食品などを保護する目的で使用されていたマイクロカプセル化法を触媒の固定に応用したもので、スカンジウム、オスミウム、パラジウム、ルテニウムなどのポリスチレンへの固定に成功している。本手法は、触媒を物理的に高分子中に取り込むと同時に、ポリスチレンのベンゼン環のπ電子と金属触媒の空軌道との電子的な相互作用により、触媒を高分子に固定するという全く新しい手法である（図1）。この比較的弱い相互作用の利用により、触媒活性の低下を伴うことなく担体への固定が可能となった。本手法により得られた高分子固定化触媒は、種々の反応において有効に機能し、触媒の回収・再使用も容易であることから実用化に向けた検討も行われている。

例えば、医薬品合成などで近年頻用されているパラジウム触媒は高価であるが、マイクロカプセル化パラジウム触媒は反応後の回収・再使用が可能であり、経済的な面からも有用な触媒といえる。また、毒性が高くかつ廃棄も難しい四酸化オスミウム触媒は、マイクロカプセル化することにより、反応系への四酸化オスミウム触媒の漏れ出しや毒性が抑えられ、かつ回収及び再使用が可能であることが明らかになっている。

4-2-3　本プロジェクトで得られた成果

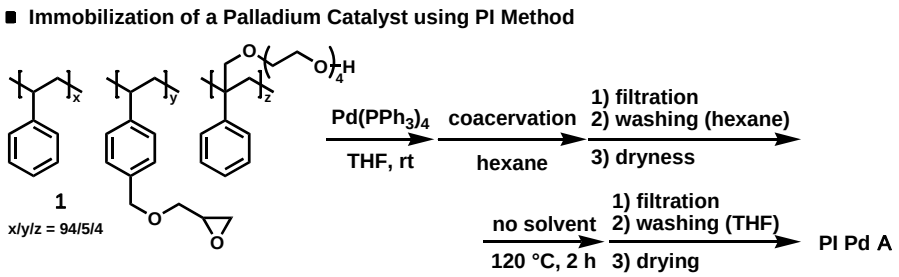
A）高分子カルセランド型触媒（PI 触媒）の開発と応用

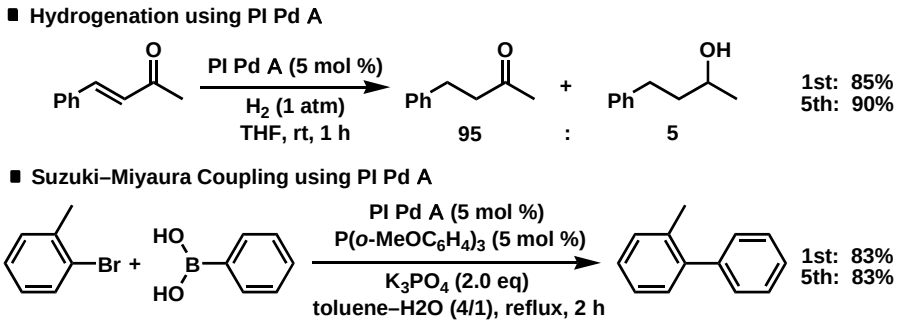
マイクロカプセル化触媒は高活性だが、担体ポリスチレンを溶解する溶媒を用いる反応には使用できない。溶媒の制約を除くことを目的として、マイクロカプセル化後に担体高分子間で架橋させる方法を検討した。その結果、架橋基としてエポキシ基と水酸基を有するポリスチレン系高分子をデザイン・合成し、マイクロカプセル化後に加熱架橋したところ、種々の溶媒に不溶性の高分子カルセランド型触媒（Polymer Incarcerated Catalyst, PI 触媒）が得られた。本 PI 触媒はマイクロカプセル化触媒の特徴である高活性を保持しつつ、種々の溶媒系で使用可能であることから、汎用性が高く、グリーンケミストリーやプロセス化学の観点からも注目されている。



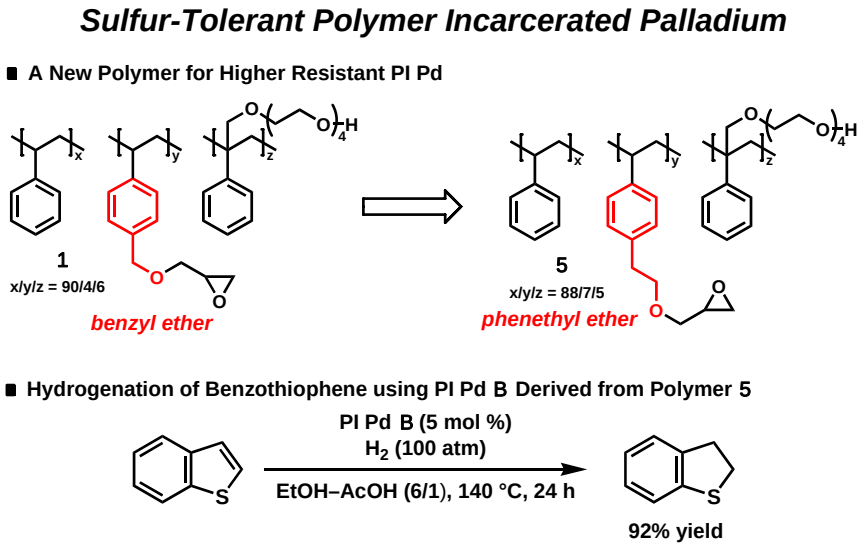
A)-1. 高分子カルセランド型パラジウム（PI Pd）触媒

高分子カルセランド型パラジウム（PI Pd）触媒は、０価パラジウムを原料として配位子交換、マイクロカプセル化、加熱操作という簡便な操作で調製できる。本PI Pd Aは水素化反応、鈴木－宮浦カップリング反応などで高活性を示し、繰り返し使用しても活性を維持していた[122)]。



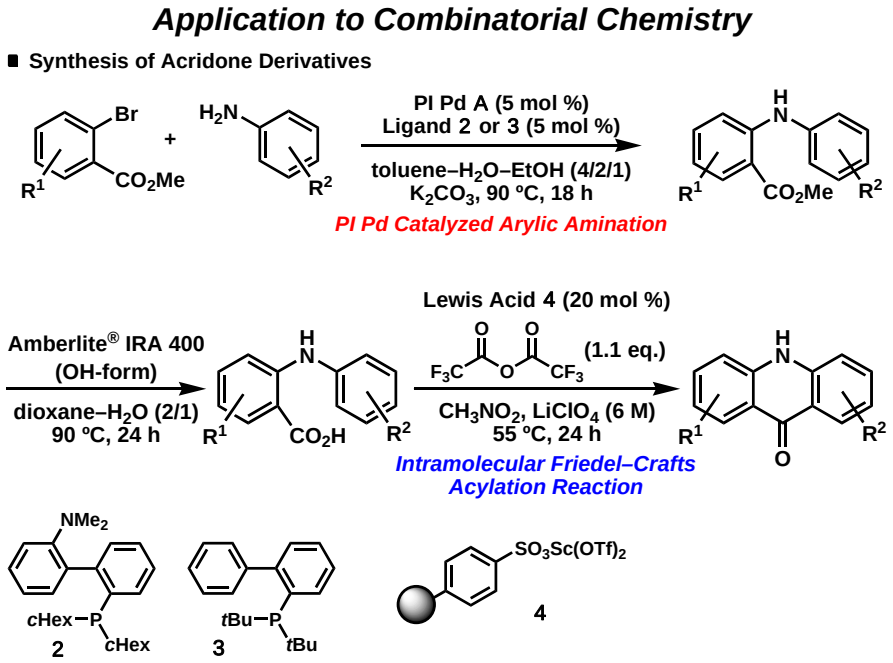


PI Pd Aは、担体高分子がベンジルエーテル構造を有するため、高温・高圧など過酷な条件下で水素添加反応に用いた場合、水素化分解による架橋の切断が懸念された。そこでメチレンを１つ伸ばしてベンジルエーテル構造を無くしたポリスチレン誘導体（５）をデザイン・合成し、これを担体としたPI Pd Bを開発した[125]。本触媒はオレフィンの水添反応、ベンジルエーテルの水素化分解反応、ニトロ化合物や芳香族化合物の還元などで高活性を示し、高温・高圧条件下で使用後に回収・再使用しても触媒活性の低下は認められなかった。また、高い耐被毒性を有し、強力な触媒毒である２価硫黄を含む化合物の水素化反応にも使用可能であった。



A)-2. アクリドンライブラリーの構築

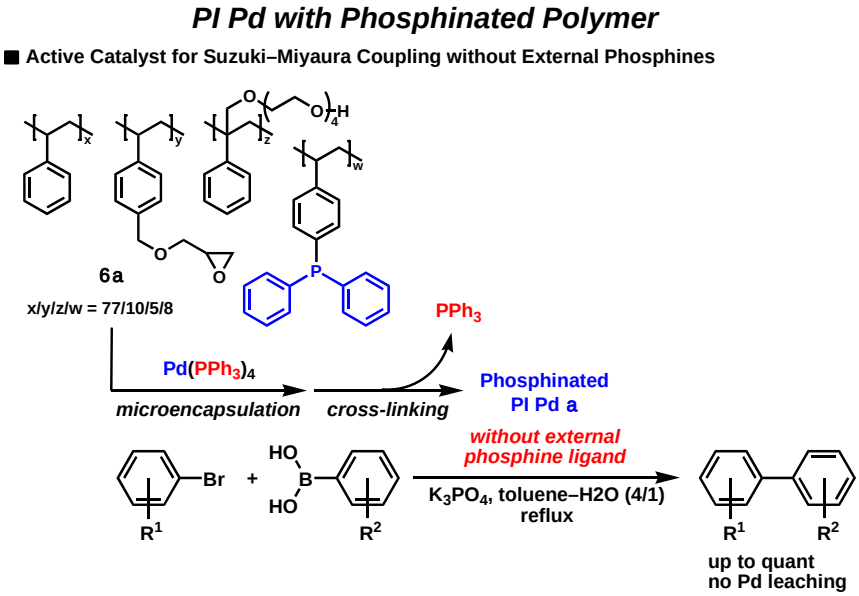
化合物ライブラリーは医薬品探索の重要なツールあり、その作成には目的物の単離操作が容易な固定化触媒や固定化試薬が用いられる。PI Pd Aをアリール位のアミノ化反応（下式1st step）に適用することでアクリドン類の化合物ライブラリーを構築できた[72]。なお、Friedel-Crafts反応（3rd step）に用いた高分子固定化ルイス酸触媒（４）も本プロジェクトの成果である。



A)-3.　リン配位子を含む高分子カルセランド型触媒

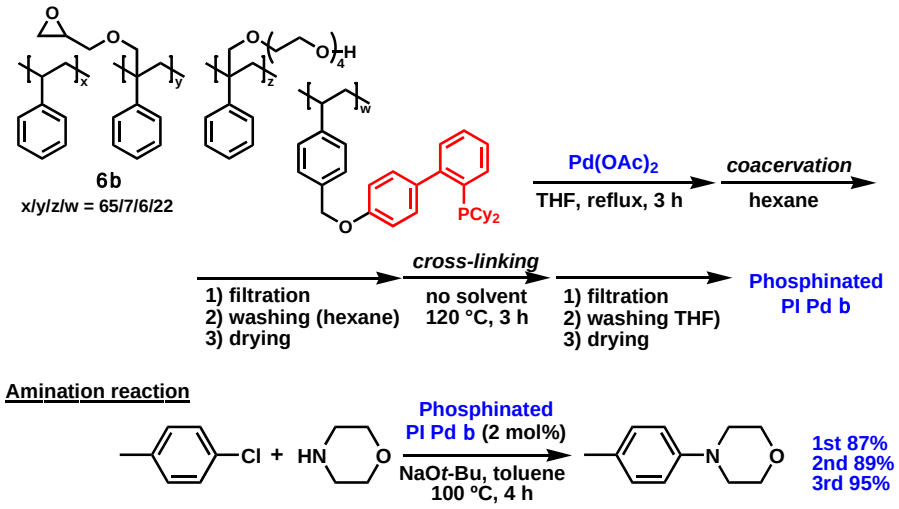
パラジウム触媒を用いるカップリング反応では、しばしば３価のリン化合物が配位として必用となる。そこでリン原子を含む担体高分子（６ａ）をデザイン・合成し、それから調製したPI Pd 触媒の触媒活性を検討した[76, 90]。

その結果、鈴木ー宮浦カップリング反応が、リン配位子の外部添加無しに高収率で進行し回収・再使用も可能であった。また、リン原子の配位に由来すると思われるパラジウムの漏出抑制効果が認められた。さらに、このリン含有 PI Pd 触媒は、アルキンを部分水添してアルケンを合成するための触媒としても有用である。



さらにリン配位子の構造を最適化することで、より高活性なPI Pdを開発することができた[33, 37]。このPI Pdを用いると、アミノ化反応において反応性の低い塩化アリールを用いた場合にも反応は円滑に進行した。触媒の回収・再使用も可能であった。

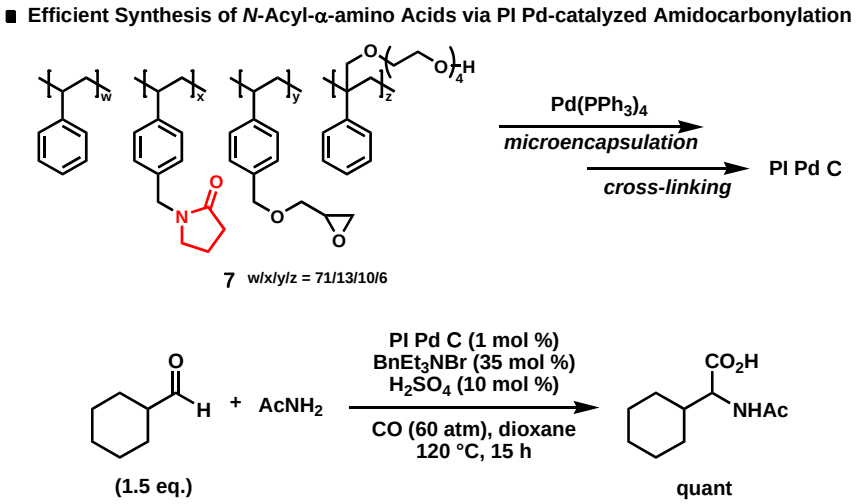
Polymer Incarcerated Palladium with Active Phosphine



A)-4. アミドカルボニル化反応

パラジウム触媒によるアミドカルボニル化反応は、*N*-アシル-α-アミノ酸の１段階合成法として有用であるが、高温・高圧・酸性条件下で行われるため、固定化触媒を用いた場合、パラジウムの凝集や漏出が起こりやすい。本研究では担体高分子にアミド構造を有するPI Pd触媒をデザイン・合成し、アミドカルボニル化反応に対する触媒活性を検討した[114]。その結果、触媒活性の低下やパラジウムの漏出を伴うことなく、種々の構造の*N*-アシル-α-アミノ酸が高収率で得られた。

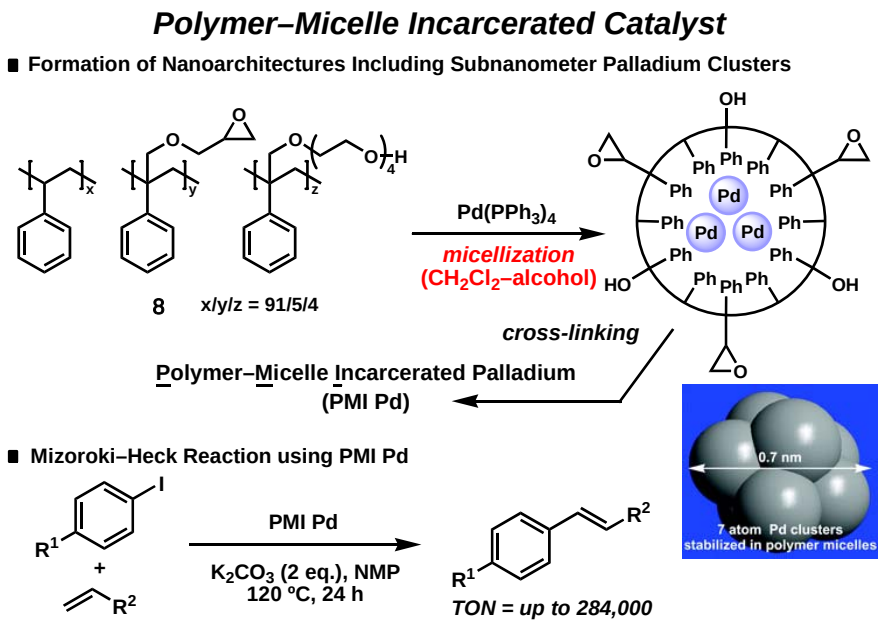
PI Pd with Amide-containing Polymer



A)-5. 高分子ミセルカルセランド型触媒（Ⅰ）

これまでのPI触媒では不定形の架橋高分子中に微小金属クラスターが分散していた。担体として両親媒性高分子を用いミセル形成条件下でマイクロカプセル化した場合、金属クラスターがミセル内部に局在化し、金属の漏出抑制効果が期待できる。そこで、従来のPI Pd触媒で使用した担体高分子に代えて、疎水性のベンゼン環と親水性側鎖が主鎖に対して反対に位置する両親媒性高分子（８）をデザイン・合成した。本両親媒性高分子と０価パラジウムを用いてマイクロカプセル化を行ったところ、疎水性のミセル内部にパラジウムクラスターを含んだ200～500 nmの球状ミセルが生成した。さらに、これを加熱架橋したところ球状ミセルの形状を保った状態で不溶化し、高分子ミセルカルセランド型パラジウム（PMI Pd）触媒が得られた。TEM及びEXAFSなどの分析結果から、PMI Pd触媒に含まれるパラジウムクラスターは平均７原子からなり、直径は0.7 nm であると推定された[109]。これは、これまでに知られている安定なパラジウムクラスターとしては最小のものである。

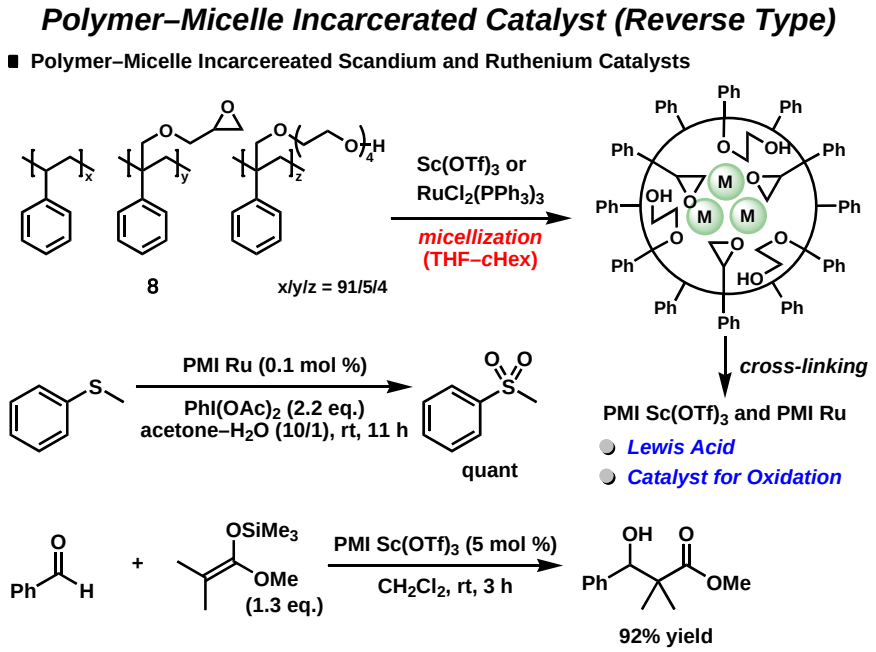
このPMI Pd触媒はMizoroki-Heck反応に有効で、パラジウムの漏出や触媒活性の低下を伴わずに回収・再使用できた。



A)-6. 高分子ミセルカルセランド型触媒（Ⅱ）

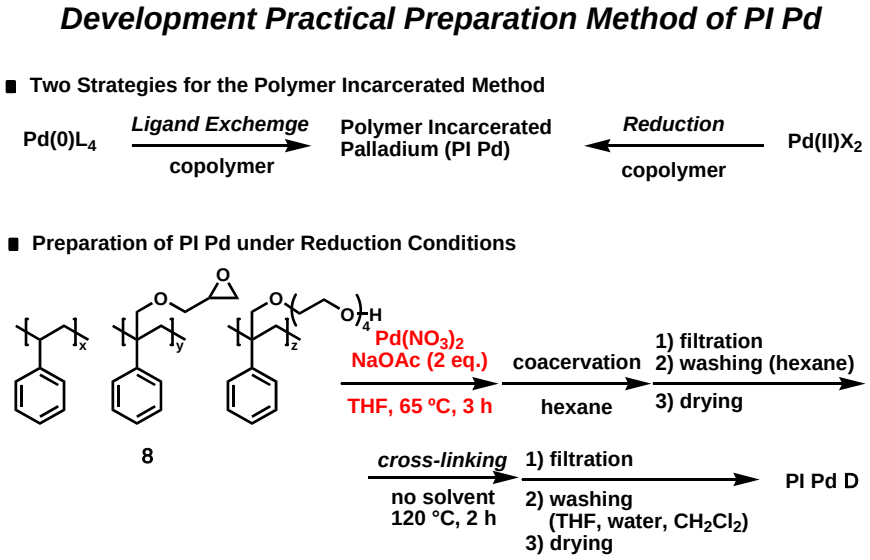
両親媒性高分子からミセルを形成させる際に、溶媒組成を代えることで親水性基をミセル内部に持つ高分子逆ミセルが形成できる。この性質を利用したところ、スカンジウムトリフラートやルテニウム塩などの遷移金属塩を高分子ミセル内に担持できた[86, 94]。

これらPMI Sc(OTf)$_3$ 触媒、PMI Ru 触媒においては、金属塩とポリマーミセル内部の酸素原子の相互作用が固定に重要な役割を果たしていると推定される。PMI Sc(OTf)$_3$ は向山アルドール反応、PMI Ru はスルフィドのスルホンへの酸化反応に対して高い触媒活性を示した。



A)-7. 高分子カルセランド型触媒の実用的製造方法

PI Pd 触媒及びPMI Pd 触媒を製造する際、従来はパラジウム源として$Pd(PPh_3)_4$を使用していたが、より安価なパラジウム(Ⅱ)塩を原料とする製造方法を開発した[80]。また、本手法ではリン原子を含まないパラジウム源を使用することから、水添反応の触媒毒となるリン原子の混入の可能性を排除できる。これらの触媒はMizoroki-Heck 反応、鈴木ー宮浦カップリング反応において高活性、高い基質一般性を示した。

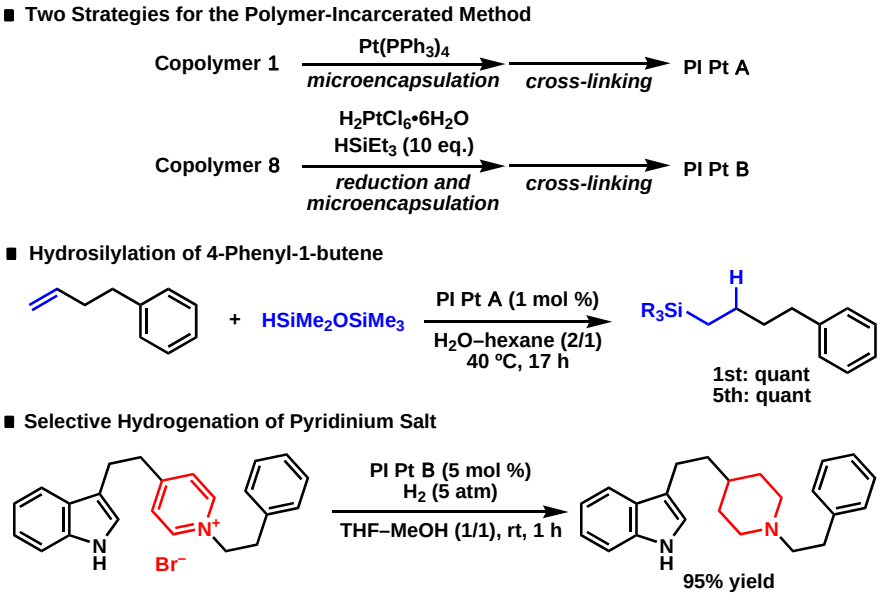


A)-8. 高分子カルセランド型白金触媒(Ⅰ)

パラジウムにおける知見を基に、高分子カルセランド型白金触媒を開発した[67, 104]。白金源として０価白金を使用し配位子交換で担持する方法（PI Pt A)、白金（Ⅳ）塩を使用し

還元剤の共存下で担持する方法（PI Pt B）のいずれからもナノサイズ白金クラスターを担持したPI Pt 触媒が得られ、それぞれヒドロシリル化反応、ピリジニウム塩の水素化反応において高い触媒活性を示した。

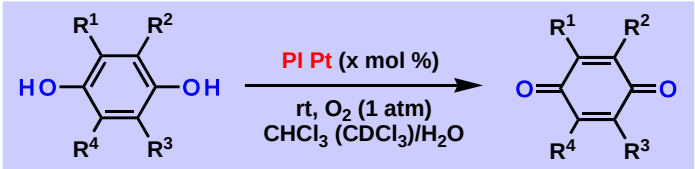
Immobilization of Platinum Catalysts using PI Method

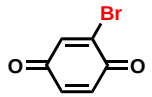
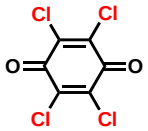
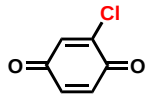
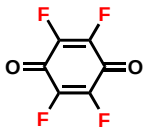
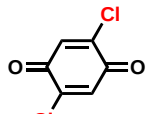
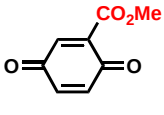
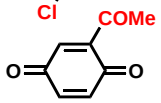


A)-9. 高分子カルセランド型白金触媒(Ⅱ)

PI Au（次節参照）と同様の手法で調製した白金クラスター触媒（PI Pt）がヒドロキノンの酸化反応の触媒として有効である事を見出した[12)]。

PI Pt-Catalyzed Aerobic Oxidation of Hydroquinones

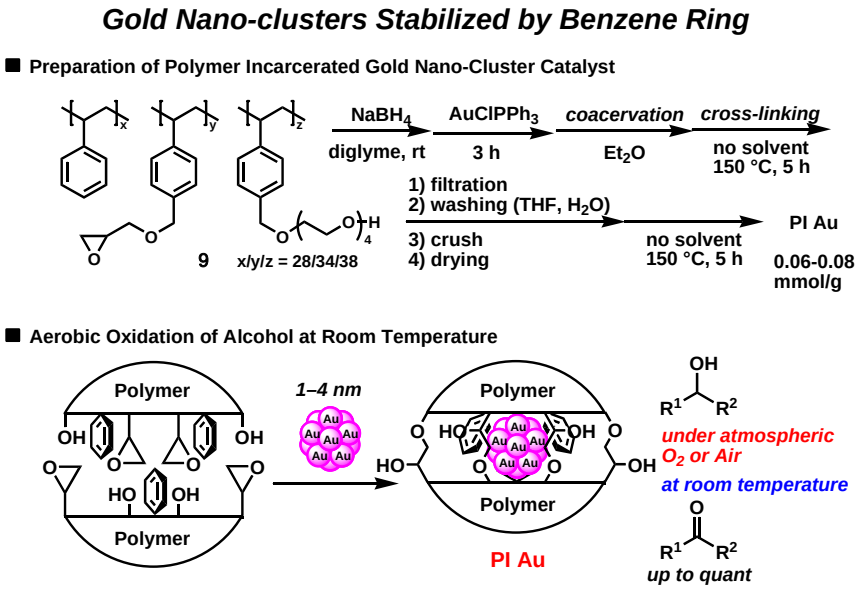


Product	PI Pt (mol %)	*t* (h)	Yield (%)	Product	PI Pt (mol %)	*t* (h)	Yield (%)
	1	0.5	80		1 0.5	3 3	99 90
	0.5	7	93		1	3	65
	1	3	99		2	3	92
	2	6	88				

本触媒は PI Au では酸化が比較困難であった電子不足なヒドロキノンに有効であり、広い基質一般性を有する。また 0.05 mol %の触媒量でも反応は円滑に進行し、13 回のくり返し使用において触媒活性の低下を伴うこと無く再使用できた。

A)-10. 高分子カルセランド型金触媒（Ⅰ）

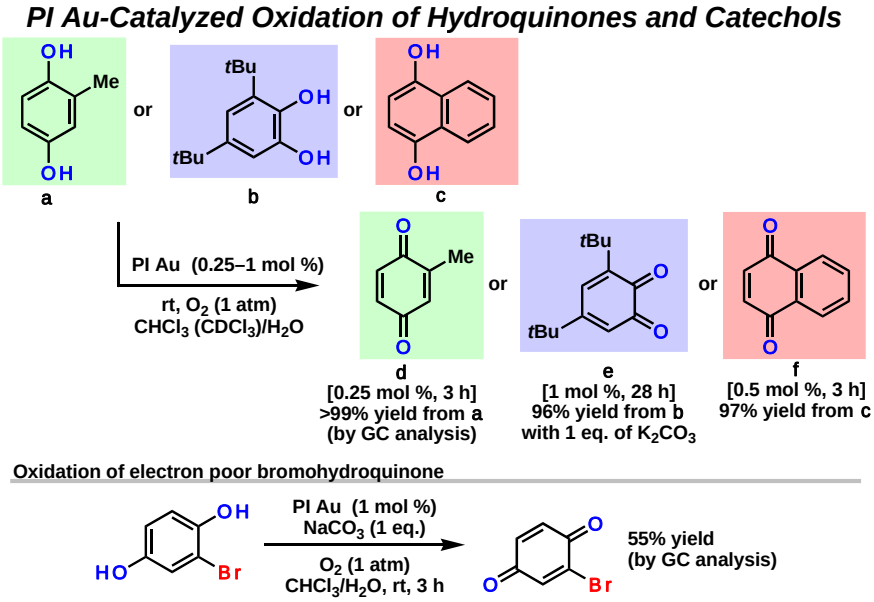
パラジウム及び白金の知見を基に、高分子カルセランド型金触媒を開発した[41]。得られた PI Au触媒はナノサイズ金クラスターを含有し、常圧、室温条件下、空気又は酸素によるアルコールのカルボニル化合物への酸化反応において高い触媒活性を示した。



A)-11. 高分子カルセランド型金触媒（Ⅱ）

水及び塩基存在下、アルコールの酸素酸化反応において高分子カルセランド型金クラスター触媒（PI Au）は有効に機能し、高収率にて対応するカルボニル化合物を与えた。本反応において塩基の添加は反応を大きく加速することから、我々はアルコールのα位の水素が塩基によってプロトンとして引き抜かれていると考察した。

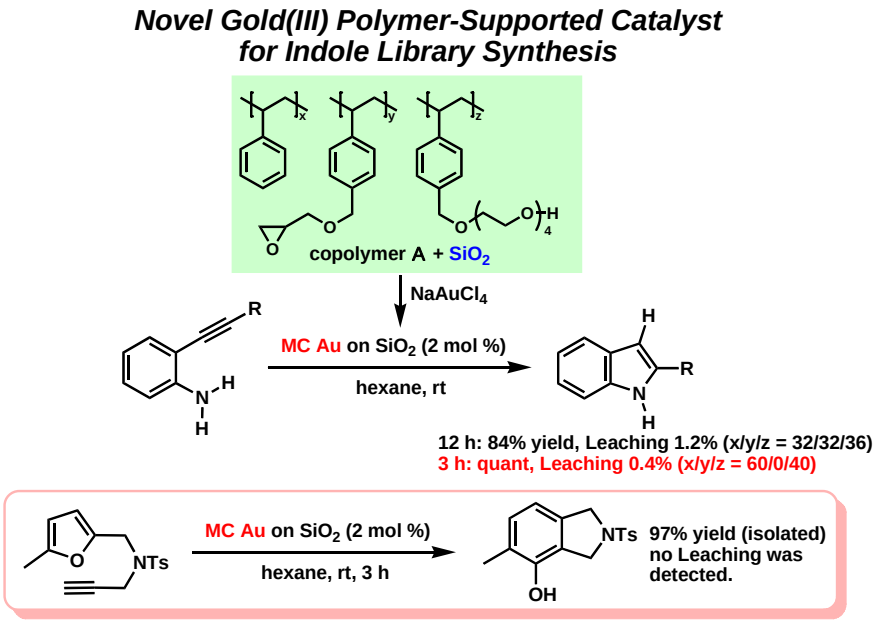
そこでより酸性なヒドロキノンも本触媒を用いる酸素酸化反応の基質として有望であると考え検討した結果、同様に温和な条件下望みの反応が円滑に進行し、高収率にて目的とするキノンを与えた[21]。本手法では抽出操作のみでほぼ純粋なキノンが得られる。一方、電子不足なブロモヒドロキノンを用いる反応は反応速度が若干低下した。



A)-12. 高分子カルセランド型金触媒(Ⅲ)

生理活性物質の部分構造にしばしば見られるインドール化合物のライブラリー合成に固定化金触媒を適用するため、ポリスチレン誘導体への金(Ⅲ)塩の担持を試みた。検討の結果、THF-ヘキサン中でテトラクロロ金(Ⅲ)酸ナトリウムを用いることによりミセル型固定化触媒が得られた[17]。

本触媒を *o*-アルキニルアニリン誘導体の環化反応に適用したところ、目的の反応が室温下円滑に進行し、2 位に置換基を有するインドール誘導体を良好な収率をもって与えた。この時金属の流出は極微量であり、触媒の回収・再使用が可能である事も明らかにした。

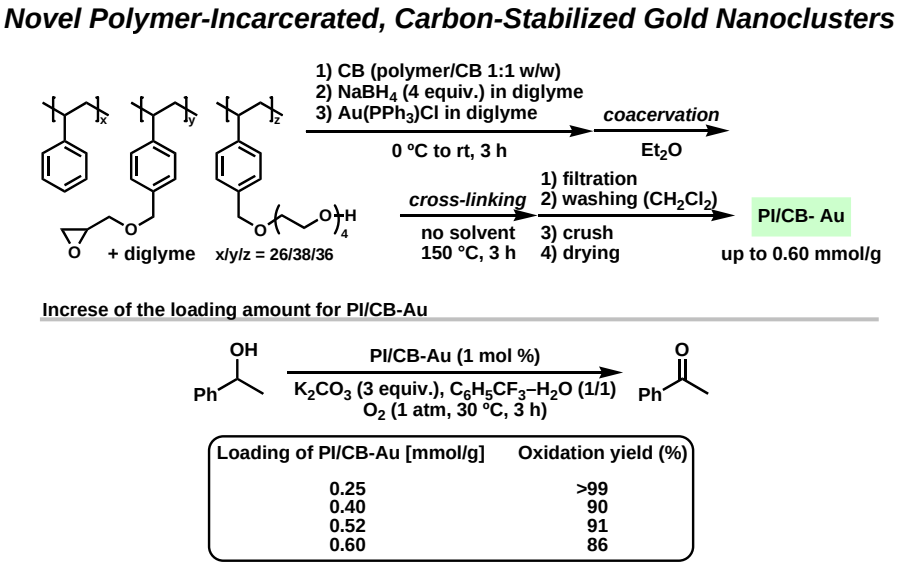


さらに金属酸化物の添加効果について調べた結果、シリカゲルの添加により収率、金属の流出及びに触媒の回収・再使用に関して最も良好な結果を与える。また本触媒は、アルキニルフランの環化によるフェノール合成にも適用可能である。

A)-13. 高分子カルセランド型金触媒(Ⅳ)

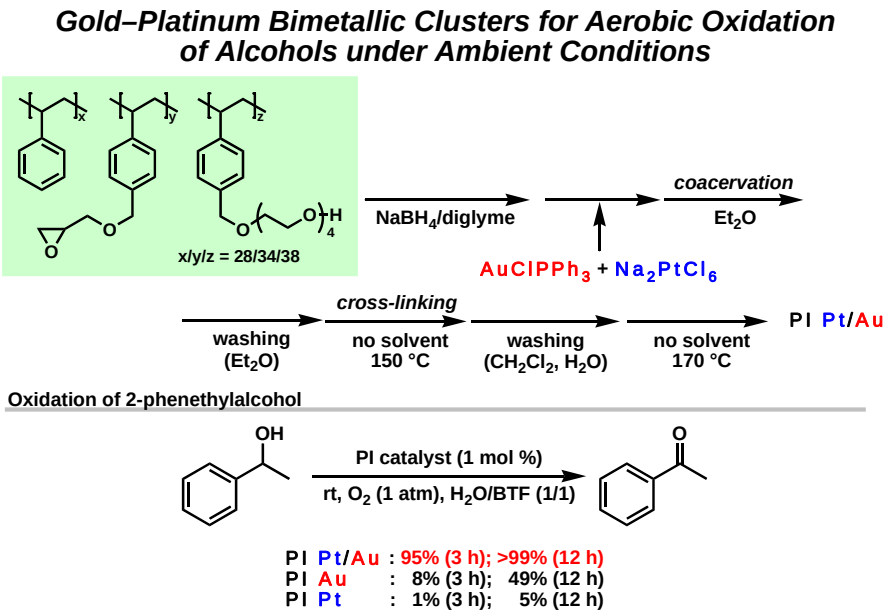
アルコールの酸化反応において有効に機能する高分子カルセランド型金クラスター触媒（PI Au）において、金の導入量を向上させた場合、金クラスターの凝集が起こるためにその触媒活性は著しく低下する。そこで金クラスターの安定化について検討を行った結果、カーボンブラック（CB）を添加することで、金クラスターの凝集を伴うこと無く、高いLoading量を達成した（最大 0.60 mmol/g）[11)]。

本触媒は 2 級アルコールの酸化反応において有効に機能し、金属の流出や触媒活性の低下を伴うこと無く、回収・再使用可能である。



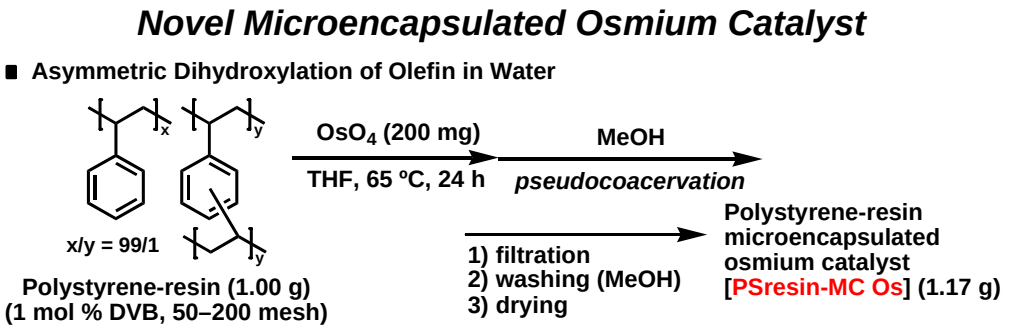
A)-14. 高分子カルセランド型複合金属触媒

先に述べたPI Auでは、アルコールの酸化反応において塩基の添加が必要であるが、更なる検討の結果、二種の金属塩を同時に還元し、続くマイクロカプセル化及び架橋によって得られる新規金・白金クラスター触媒が塩基を添加しない中性条件下のアルコールの酸素酸化反応において有効に機能する事を見出した[19)]。本触媒は同様に調製した金クラスター触媒（PI Au）ならびに白金クラスター触媒（PI Pt）に比べ非常に高い活性を示し、広範な基質に適用できるとともに、簡便な操作で活性を維持したまま回収・再使用が可能である。また反応系には水が不可欠であるという興味深い知見が得られ、さらに純水中でもアルコールの酸素酸化反応が速やかに進行する事が明らかとなった。

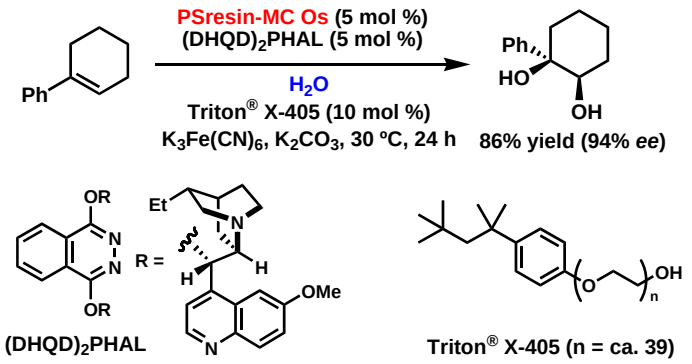


A)-15. 高分子カルセランド型オスミウム触媒

従来困難とされていた架橋高分子担体へのオスミウム触媒の固定化を、膨潤性が高く、また内部に空間を有するような架橋ポリスチレンを担体として用いることで達成した[63, 102]。



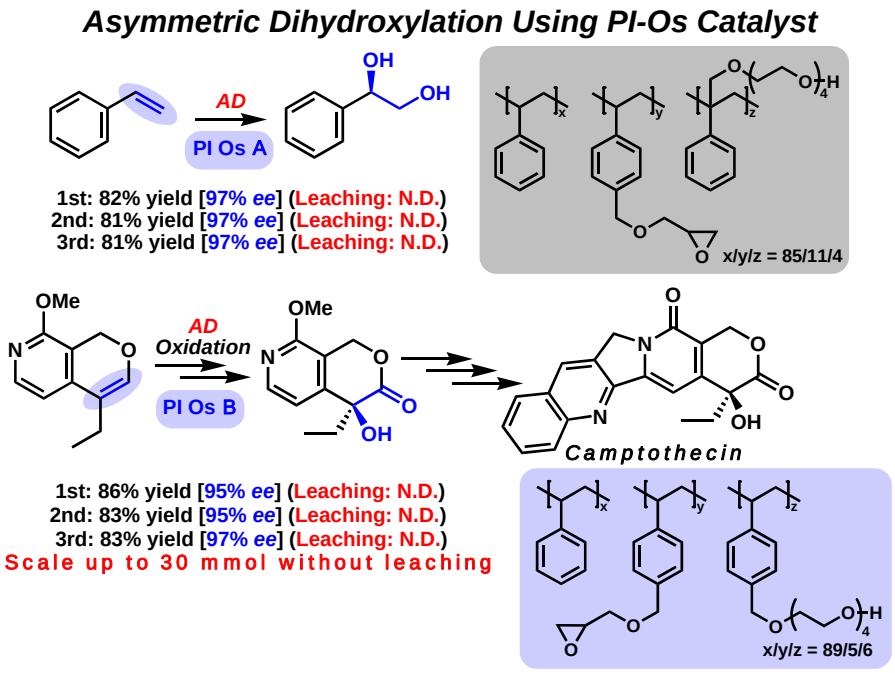
本架橋高分子マイクロカプセル化オスミウム触媒（PSresin-MC Os）は、界面活性剤（Triton® X-405）と組み合わせることで水中での不斉ジヒドロキシル化反応を可能にし、



以前当グループで開発されたPEM-MC Osを用いた場合の問題点を克服することができた。

一方、これまでに開発した二つの触媒系（PEM-MC Os及びPsresin-MC Os）は、スチレンを基質とした際の立体選択性がやや低く、水-アルコールの2相系で使用可能な触媒の開発が求められていた。そこで高分子カルセランド法をオスミウム触媒に適用したところ、高分子構造を適宜選ぶことで、スチレン誘導体や医薬品合成中間体を基質として用いる不斉ジヒドロキシル化反応がオスミウムの漏れ出しを伴うこと無く、高収率、高立体選択的に進行することを見出した。

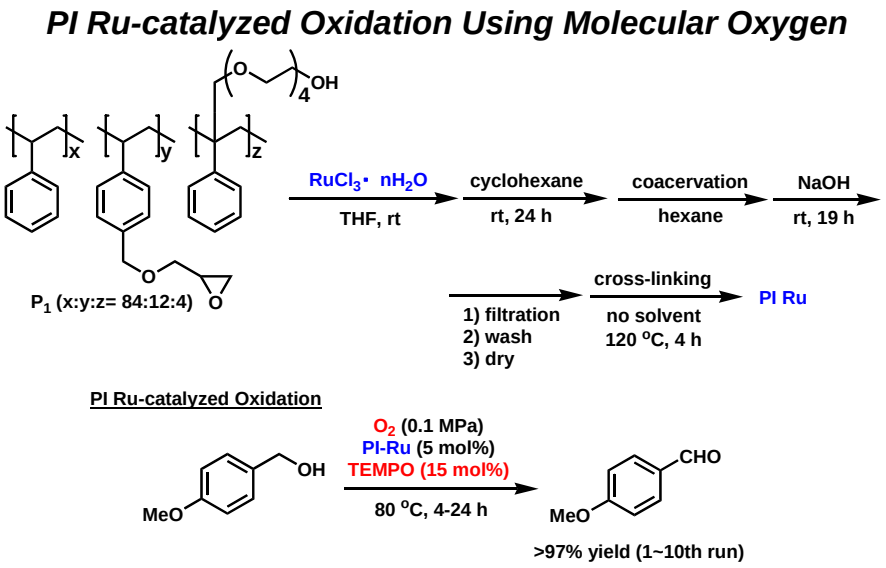
さらに医薬品合成中間体の不斉ジヒドロキシル化反応では、30 mmolスケールまでのスケールアップがオスミウムの漏れ出しを伴うこと無く実施できた。



A)-16.　高分子カルセランド型ルテニウム触媒

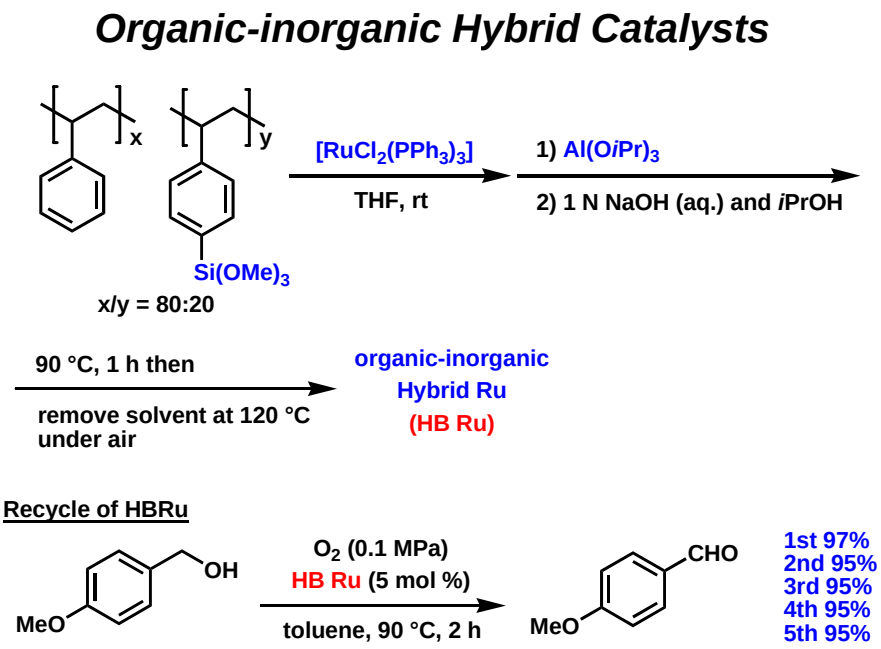
高分子カルセランド型ルテニウム(PI Ru)触媒は、NMOを再酸化剤としたアルコールのカルボニル化合物への酸化反応において高活性を示し、触媒からのRuの漏出を伴わず、バッチ反応では回収再使用が、フローシステムに於いては長時間の連続使用が可能であった[96]。

しかしながら、本触媒は再酸化剤としてNMOを量論量以上必要とすることから、PI-Ruの改良検討を行った。その結果、Ru源を変更しTEMPOを再酸化剤とすることにより、分子状酸素がTEMPOの再酸化剤として機能することを見出した。その結果、従来量論量以上使用していた有機再酸化剤を触媒量に低減することに成功した。本触媒は繰り返し10回の使用も可能である[45]。



A)-17.　高分子ハイブリッド型ルテニウム触媒

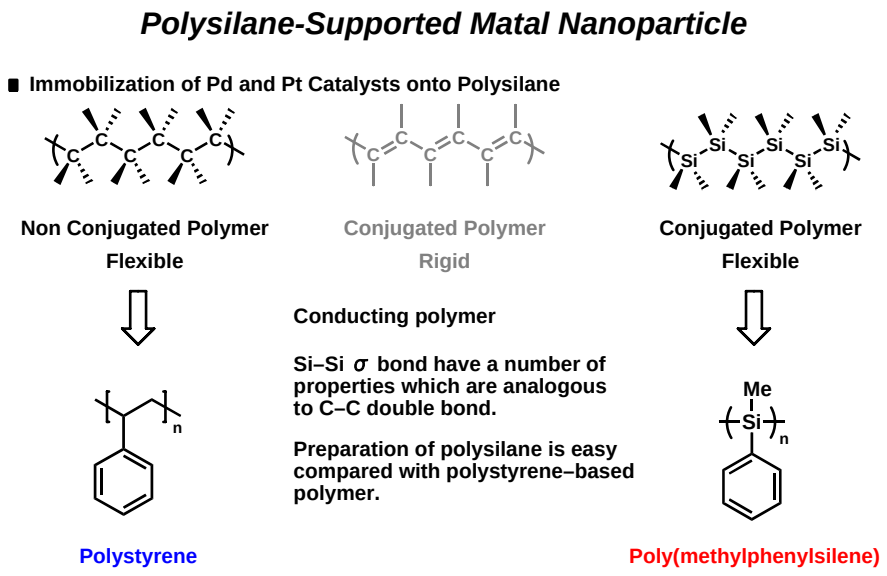
PI Ru触媒はアルコールの酸化反応に於いて、有機再酸化剤であるTENPOを触媒量に減らすことに成功したが、グリーンケミストリーの観点からは有機再酸化剤を使用しない反応が望ましい。その目的のために、高分子ハイブリッド型ルテニウム触媒を開発した。架橋部位としてアルコキシシラン部位を有するポリスチレン基盤のハイブリッドコポリマーに、ルテニウムを担持させるとともに無機成分としてアルミニウムアルコキシドを導入することで、有機−無機ハイブリッド型ルテニウム触媒（HB Ru）を調製した。HB Ruは非常に高活性であり、アルコールの酸化反応において分子状酸素が再酸化剤として働き、有機再酸化剤を必要としない。また、触媒活性の低下を伴うことなく反応後の回収・再使用も可能である[26, 29]。



B) ポリシラン担持遷移金属触媒

B)-1. ポリシラン担持遷移金属触媒（Ⅰ）

ポリスチレンを担体とした高分子カルセランド型触媒では、主として金属原子の空軌道とポリスチレン側鎖ベンゼン環のπ軌道との相互作用により金属クラスターを担持している。一方、ポリシランはケイ素原子が繋がった主鎖を持ち、これらは共役したσ結合を有することから、側鎖に芳香環を持つポリシランでは遷移金属クラスターがベンゼン環のπ軌道と主鎖のσ軌道の両方の相互作用により担持され、ユニークな触媒活性も期待できる。そこでマイクロカプセル化法によるポリ（メチルフェニルシラン）へのパラジウムクラスターの担持を検討した[62)]。

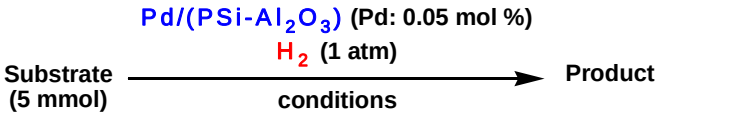


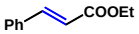
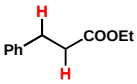
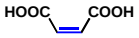
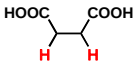
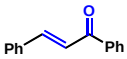
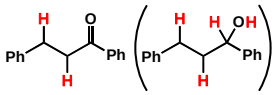
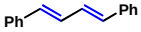
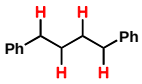
その結果、マイクロカプセル化ポリシラン担持パラジウム触媒（MC Pd/PSi）が得られ、水素化反応に於いて高い触媒活性を示した。また、ポリシランが加熱や紫外線照射により架橋する性質を使用して、MC Pd/PSi から架橋体である PI Pd/PSi が得られ、このものは鈴木－宮浦カップリング反応、薗頭カップリング反応、Mizoroki-Heck 反応に有用であることが示された。

B)-2. ポリシラン担持遷移金属触媒（Ⅱ）

ポリシラン担持パラジウム触媒を化学プロセスに展開するために触媒の安定性および回収・再使用性の向上を目的として、二次担体として金属酸化物の使用を検討した[28)]。その結果、アルミナに担持したポリシラン担持パラジウム触媒（Pd/(PSi-Al_2O_3)は種々の水素化反応に於いて高活性を示し、濾過性の向上、パラジウムの漏出の低減などを達成した。また、本触媒は常温で液体の基質ばかりでなく固体の基質の場合も、水素ガスによる無溶媒での水素化が可能であり、環境調和型水素化反応の構築が期待できる。

Substrate Scope (Batch System)

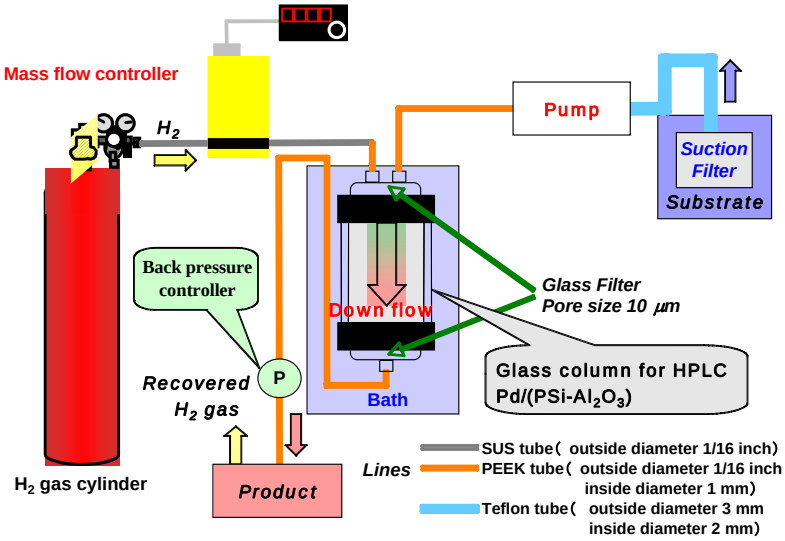


Entry	Substrate	Solvent	Conc. (mol/L)	Temp. (℃)	Time (h)	Product	Yield (%)[a]
1		EtOH	0.33	rt	1		quant.[b]
2		none	neat	50	16		quant.[b]
3		EtOH	1.0	rt	4		quant.
4		EtOH	1.0	rt	3.5		quant.
5		EtOH	1.0	rt	24		91 (+ 6)
6		CH_2Cl_2	0.5	rt	24		98
7		EtOH	1.0	rt	8		quant.[b]

a) Determined by ^{1}H NMR. b) Determined by GC.

さらに、本触媒をカラムに充填しフローシステムに適用したところ、反応時間の短縮、長時間の連続運転、生産性の大幅な向上を達成した。現在、本システムは実用化検討中である。

Conceptual Diagram of the Continuous-flow Reactor



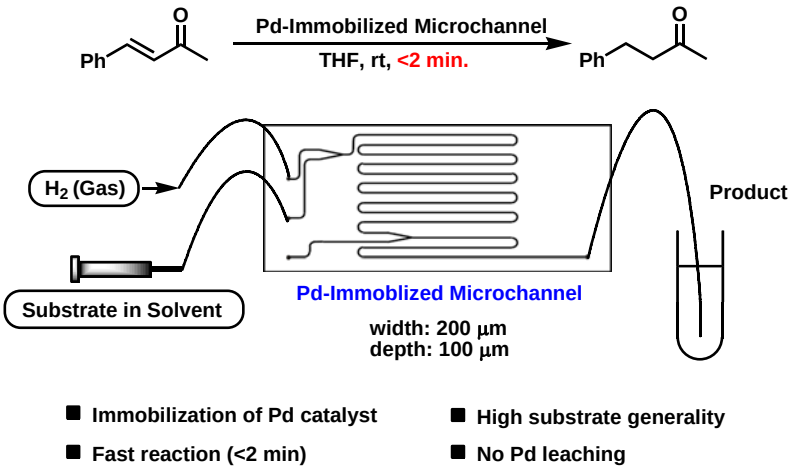
C）微小空間を活用する有機合成反応の開発

ミクロの空間における反応は、容積あたりの表面積が大きいことから温度コントロールが容易であり、多相系反応では相同士の接触面積が大きいため界面での反応効率が高いなどの特徴を有する。例えば、幅が数十から数百マイクロメートルの流路（マイクロチャネル）を持つマイクロリアクター（マイクロチャネルリアクター）の比表面積（表面積／容積）は、通常の反応容器のそれに比べて数十～数百倍に達する。また、化学産業的には、スケールアップの為の条件設定や自動化が容易、危険物質を用いる際の高い安全性、省資源・省エネルギー型のプロセス、などの利点を有し、現在活発に実用化が検討されている。

C)-1. マイクロリアクターを用いた三相系水素化反応

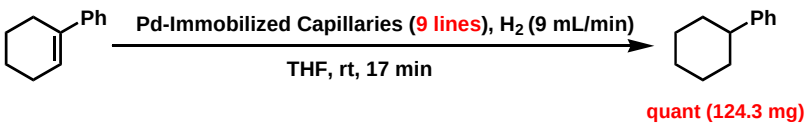
不均一系水素化反応は、金属触媒（固相）－反応溶液（液相）－水素ガス（気相）からなる三相系反応であり、工業的にも広く用いられている。

Triphase Hydrogenation Using Microchannel Reactors



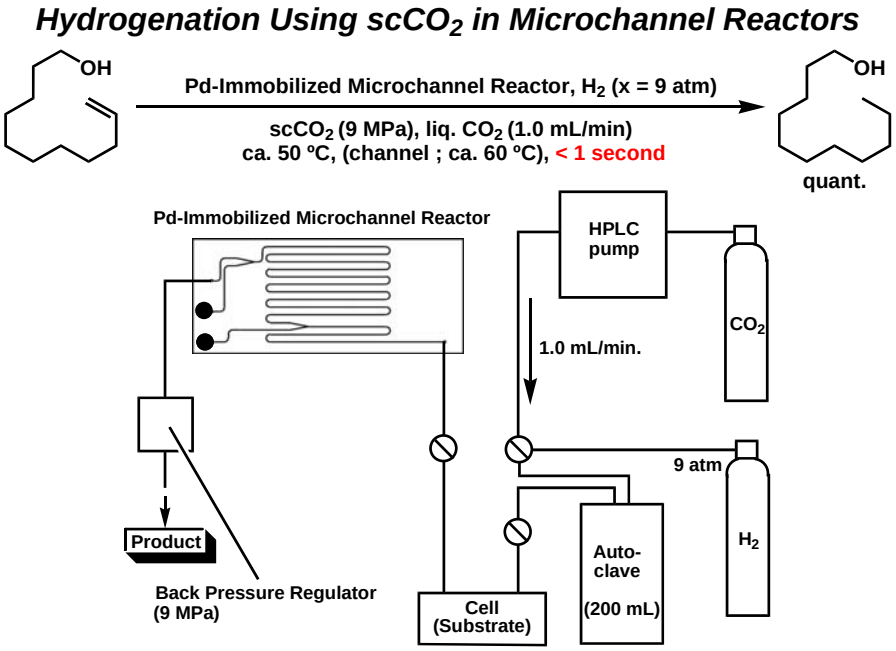
当グループではガラスチップ上の半円筒形マイクロチャネルの壁面にマイクロカプセル化パラジウム触媒（固相）を固定化する技術を開発し、さらにそのチャネル内を反応溶液（液相）と水素ガス（気相）が広い接触面積を保ちつつ流れるパイプフローを実現することにより、三相系水素化反応を極めて効率的に進行させることができた[75, 124]。さらに、ガラスチップに代えてガラスキャピラリを使用することで、リアクターのコストおよび積層化が容易になったことから、現在、企業に於いて実用化が検討されている[88]。

Capillary Column Reactors for Larger Scale Synthesis



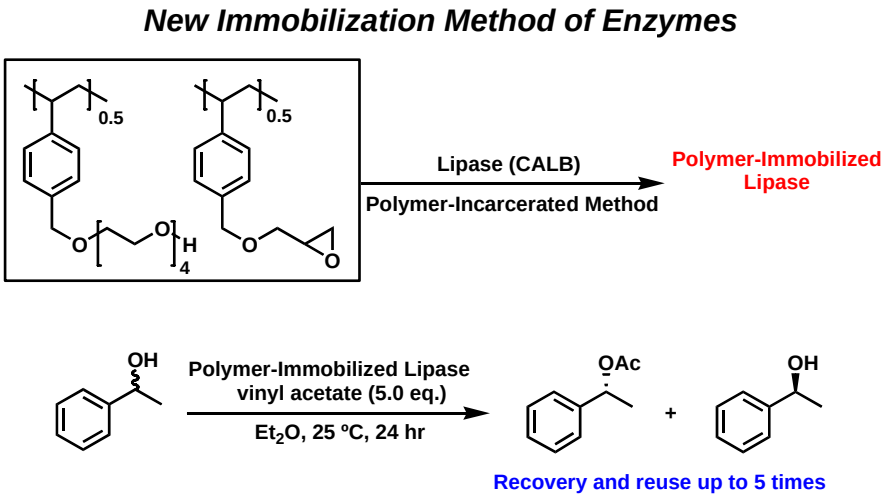
C)-2. 超臨界二酸化炭素を用いたマイクロリアクターによる超高速水素化反応

超臨界流体は気体・液体いずれとも混和しやすいため、水素ガスを用いる水素化反応において、基質と水素の両方を溶解した有効な反応場がマイクロチャネルリアクター内に生成すると期待される。パラジウム触媒を固定化したマイクロチャネルリアクターを用いて反応検討を行ったところ、種々のオレフィンを用いた場合に、僅か１秒以内という短い滞留時間で収率良く還元体を得ることができた[101)]。



C)-3. 酵素固定化マイクロリアクター

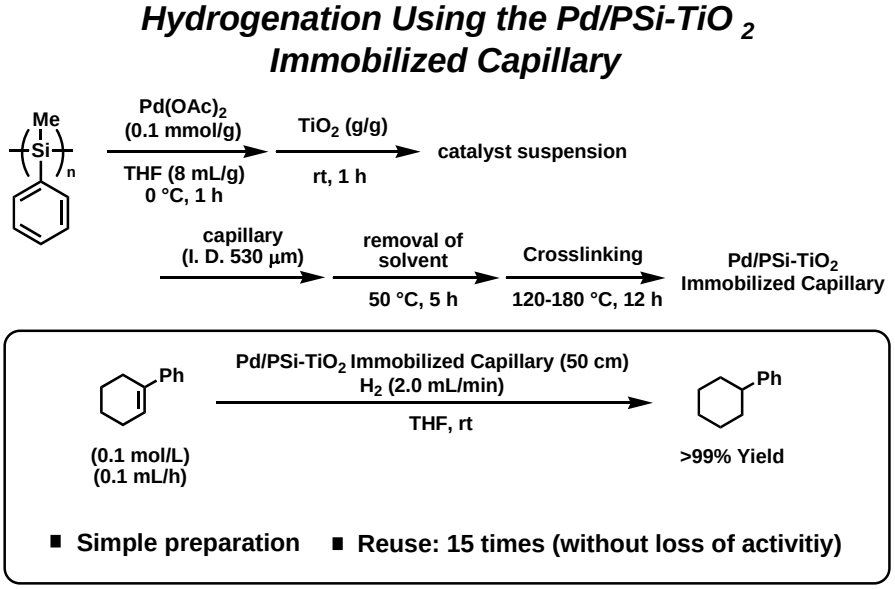
酵素は生体内において種々の重要な触媒作用を担っており、生体機能の発現において酵素の存在は必須である。当プロジェクトでは、マイクロチャネルリアクターへの固定を指向した独自の酵素の高分子固定化方法を開発した[60)]。



酵素は熱や有機溶媒、酸や塩基に不安定であるが、高分子に固定することにより安定性の向上が期待できる。そこで、前記の高分子カルセランド型金属触媒の調製法を応用した架橋ポリスチレンへの酵素（リパーゼ）の固定化を検討した。その結果、得られた高分子固定化リパーゼは、有機溶媒中において二級アルコールの速度論的分割に高い触媒活性を示した。また、触媒の回収・再使用も可能であり、この触媒は高い安定性を有していることが明らかになった。

C)-4. ポリシラン固定化パラジウム触媒を用いるマイクチャネルリアクターの開発

ポリシランと金属酸化物（酸化チタン）を用いる、ガラスキャピラリ内壁へのパラジウム触媒の固定化法を開発した。



このパラジウム固定化マイクロキャピラリを用いたところ、水素ガスによる種々の化合物（オレフィン類、アルキン、ニトロベンゼン等）の還元反応が円滑に進行した。キャピラリへの触媒の担持操作は簡便であり、活性低下を伴わずに少なくとも 15 回の再使用が可能であった[27]。また、水素化反応条件下においてパラジウムの漏れ出しは観測されなかった。

4-2-4　今後の研究展開・方向性

５年間の研究の結果、高分子カルセランド型触媒は大きく発展し、その有用性を検証できた。プロジェクト前半ではパラジウム触媒を中心に高分子担体の構造変換と種々の反応への適用を行った。後半では金触媒を中心に工業的に重要なアルコールの酸化反応を検討し、酸化剤として酸素分子を使用し副生物は水だけという理想的なシステムを構築した。学術的にも、前者では世界最小のパラジウムクラスターを創製、後者では、これも初のアルコールの塩基フリー条件下での、常温常圧の酸素酸化を実現することができた。今後は

新たな金属の担持および反応への展開を図ると共に、実用化を目指した開発を行う。

ポリシラン担持パラジウム触媒は、フローシステムを用いた水素化反応における有用性が検証できた。既に実用化検討に入っており、２～３年後のプラントでの生産開始を目指している。これが実現すれば、現在のパラジウム炭素を用いるバッチシステムで実施されている反応毎の触媒の回収・再生が不要となり、コストダウンだけでなく省資源、環境負荷及びエネルギー低減に貢献できる。

また、高分子カルセランド型金触媒、ポリシラン担持パラジウム触媒のいずれも水中での反応に有効である。今後はこれらの触媒の反応場をより精密にデザインし、水中で機能し不斉合成など精密反応に適用できる高分子固定化触媒の開発を行う。

4-3　機能性物質グループ

4-3-1　当初の目的

本プロジェクトでは水反応場、固定化触媒及び機能性物質の３グループが連携を取りつつ研究を進める。機能性物質グループは固定化触媒グループと水反応場グループの成果を活用した機能性材料や創薬につながる医薬品候補化合物の探索などを行う。具体的には、新規固定化触媒を用いた化合物ライブラリーの構築や燃料電池用触媒等の次世代エネルギー技術に展開する。

また不斉合成反応（不斉配位子、不斉触媒系、不斉反応場など）を中心に有機合成における新しい手法や概念の構築を図り、前記２グループと共同してそれを活用した水中での不斉反応や不斉反応用固定化触媒の開発を目指す。

4-3-2　背景技術

天然物や医薬品には窒素原子を含む化合物が多く見られ、これらの分子機能発現には含窒素ユニットが大きな役割を担っている。近年、このような含窒素化合物の高効率・高選択的な合成方法、特に触媒量の不斉源からから多量の光学活性化合物を得る触媒的不斉合成法の開発が強く望まれている。

既に当グループでは、基質の持つ塩基性により困難とされてきた含窒素化合物に対する触媒的不斉合成に取り組み、ジルコニウムアルコキシドと様々なビナフトール誘導体から調製される不斉触媒が、含窒素化合物の触媒的不斉合成に有効であることを見いだしている。本プロジェクトでは、これまでに培ってきた不斉ジルコニウム触媒の知見を基に、適用反応の拡大と触媒の長期安定化による化学プロセスへの展開を図ると共に、より制御された反応場の構築による高機能触媒の開発を目指した。

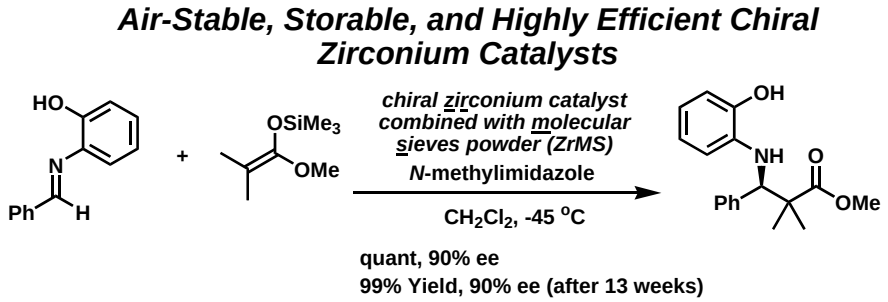
また、当グループでは新規高分子固定化触媒としてマイクロカプセル化触媒を開発しており、これを基礎とした燃料電池用触媒の開発を行った。

4-3-3　本プロジェクトで得られた成果

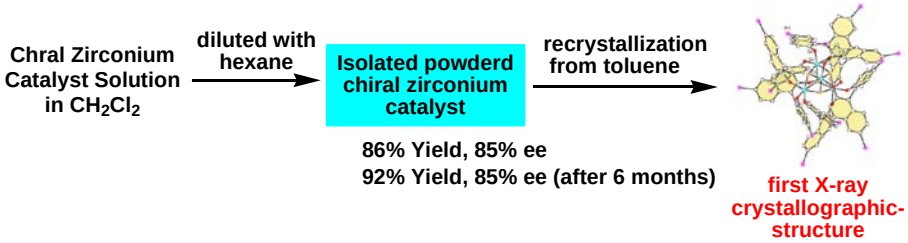
A)　不斉ジルコニウム触媒

A)-1.　長期保存可能な不斉ジルコニウム触媒の開発

これまでに開発した不斉ジルコニウム触媒の保存性や取り扱い簡便性の向上を目的として、無機担体への担持を検討した。その結果、ゼオライトへの担持が有効であることを見出し、空気中でも安定で取り扱いが容易、且つ長期保存可能な不斉ジルコニウム触媒(ZrMS)を開発した[127)]。この触媒は用時調製した触媒とほぼ同等の性能を有し、イミンとケイ素エノラートとの不斉Mannich反応において高収率・高立体選択的にβ－アミノ酸誘導体を与えた。

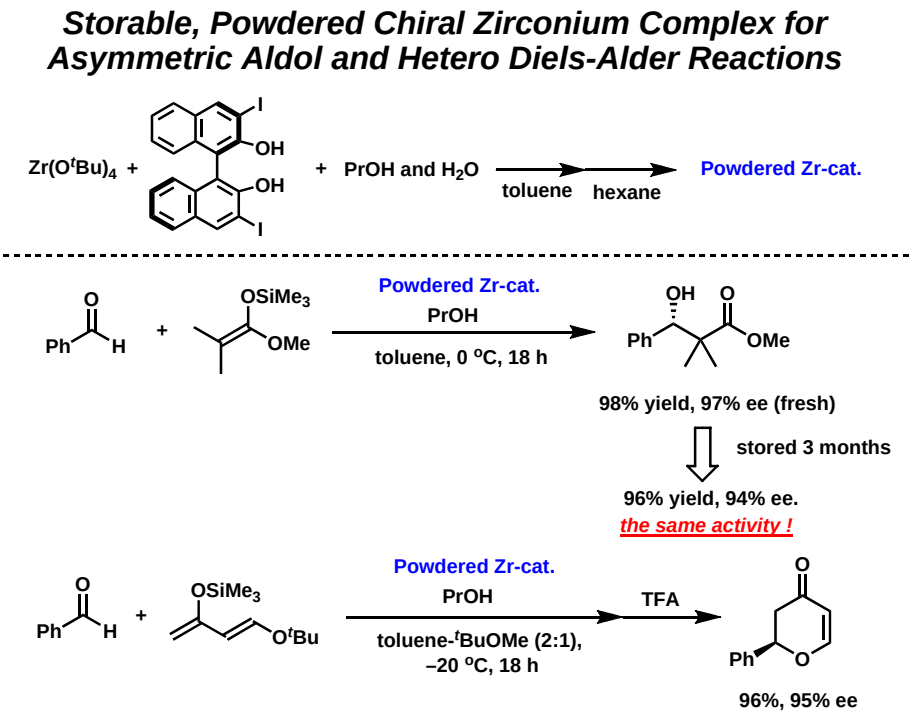


また、触媒の単離方法を再検討した結果、触媒調製後の溶液に大過剰のヘキサンを加えて沈降した粉末が空気中で安定に取り扱えることを見いだした[65]。本粉末触媒は６ヶ月間の保存後でもMannich反応において、調製直後の触媒と同等の活性を維持していた。さらに、この粉末触媒はトルエン-ヘキサンから再結晶が可能であり、X線回折の結果、不斉ジルコニウム錯体の結晶構造が明らかとなった。この結晶構造はNMR等の分析により触媒反応の活性種ではないことが示唆されているが、本結晶を用いたMannich反応も高い選択性を発現しており、今後、他の安定化ジルコニウム触媒を創製する上での有効な指針が得られた。



A)-2.　保存可能な粉末キラルジルコニウム触媒を用いる不斉アルドール反応およびヘテロ Diels-Alder 反応

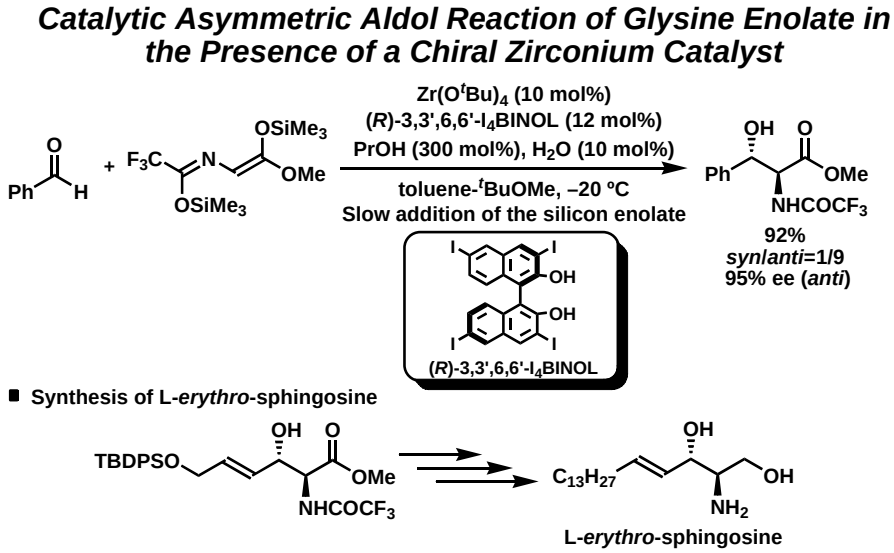
これまでに我々のグループではキラルジルコニウム触媒が種々のLewis酸触媒反応に有効であることを見いだしている。今回、アルドール反応やヘテロDiels-Alder反応に有効な3,3’-I_2BINOLより調製されるキラルジルコニウム触媒の汎用性向上を目指して検討を行ったところ、本触媒を粉末状にすることにより、特に安定化剤を用いずとも長期にわたって保存可能な活性触媒を構築することができた。本触媒により、不斉アルドール反応やヘテロDiels-Alder反応が高エナンチオ選択的に進行することを明らかにした[40]。



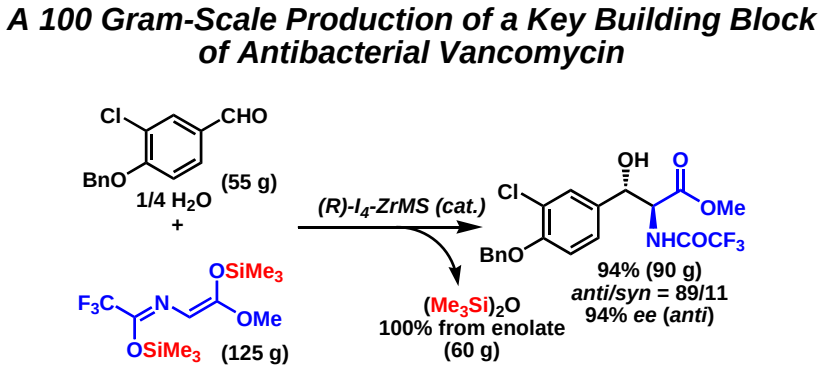
A)-3.　不斉ジルコニウム触媒を用いたβ-ヒドロキシ-α-アミノ誘導体の不斉合成

非天然のα-アミノ酸誘導体は医薬品や天然物合成の中間体として重要である。本研究ではグリシンから誘導されたエノラートが、不斉ジルコニウム触媒存在下でアルデヒドと反応し、β-ヒドロキシ-α-アミノ誘導体を高収率・高立体選択的に与えることを見いだした。

また、本反応を鍵反応としたL-エリトロ-スフィンゴシンの効率的合成を行い、その有用性を示した[117)]。

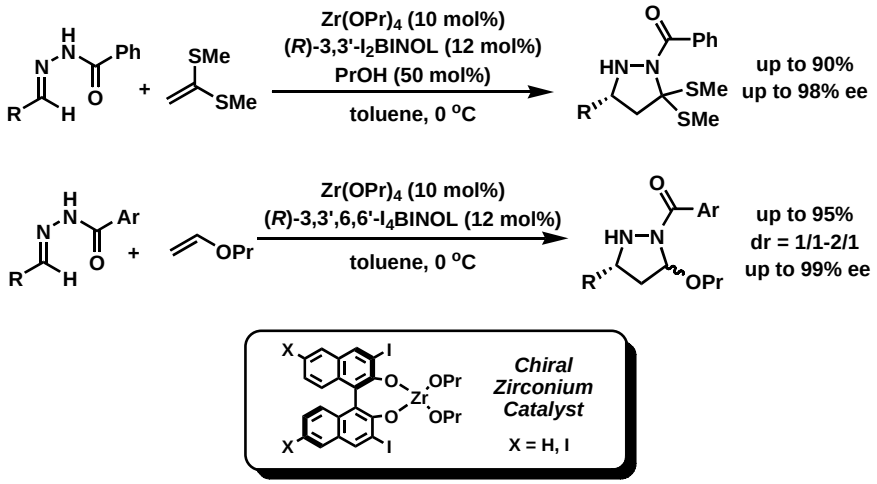


さらにプロセス科学研究室において、生理活性物質であるバンコマイシンの重要鍵中間体の合成を、先に述べたZrMSを用いて 100 g スケールで実施し、目的物を高収率、高選択的に得た[66]。



A)-4.　ヒドラゾンとオレフィンの不斉[3+2]付加環化反応

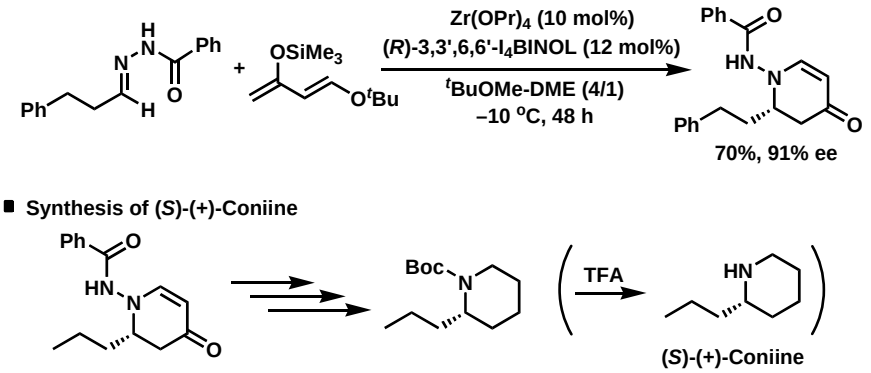
ヒドラゾンとオレフィンの[3+2]付加環化反応はピラゾリジン誘導体の有用な合成方法の一つである。本研究では不斉ジルコニウム触媒を用いることにより、アシルヒドラゾンとオレフィンの不斉分子間[3+2]付加環化反応が高立体選択的に進行することを明らかにした[116]。また、本反応を鍵反応とする薬理活性物質の合成も行った。



A)-5.　ヒドラゾンとジエンとのアザ Diels-Alder 反応

ヒドラゾンとジエンのアザDiels-Alder反応は、ピペリジン誘導体の効率的合成手法の一つであるが、これまで触媒的不斉合成の例は報告されていなかった。本研究では不斉ジルコニウム触媒により、本反応が高立体選択的に進行することを明らにした。また本反応を鍵反応とする天然物 (S)-(+)-Coniineの形式的不斉合成を達成した[103]。

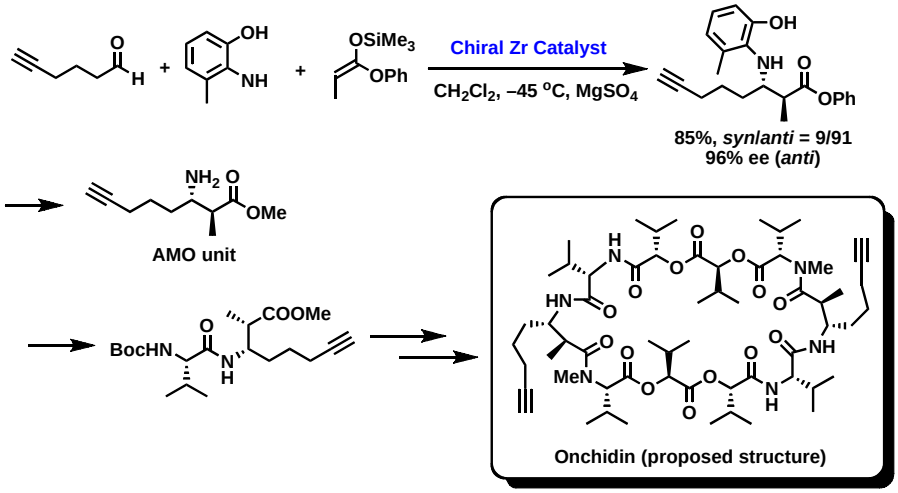
Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Glycine Enolate in the Presence of a Chiral Zirconium Catalyst



A)-6.　Onchidin の全合成研究

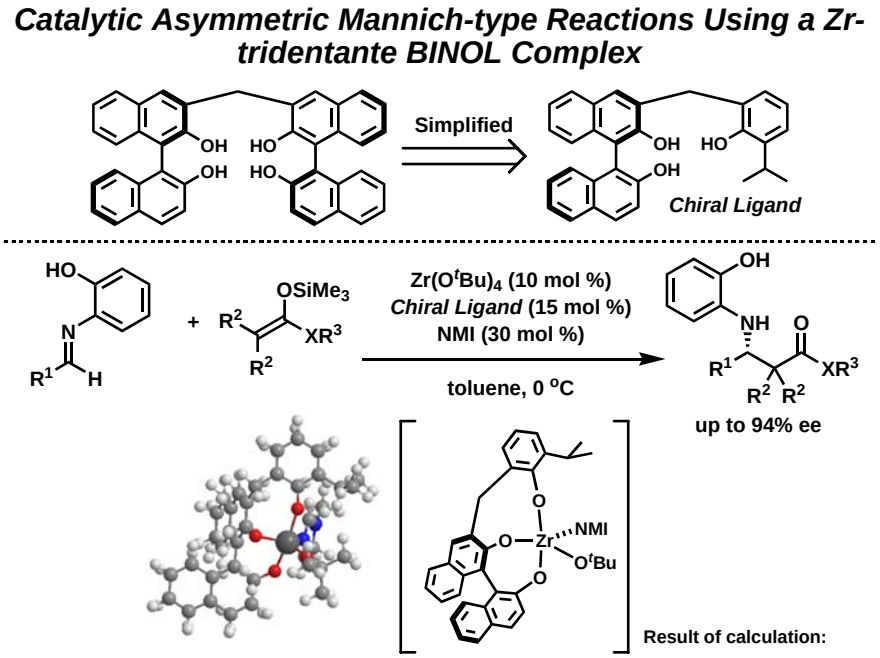
Onchidinは海綿より単離された細胞毒性を有する環状ペプチドであり、その誘導体の構造活性相関研究は生化学的に興味がもたれる。この化合物は、構造中に特徴的なβ-アミノ酸である(2*S*,3*S*)-3-amino-2-methyl-7-octynoic acid (AMO)ユニットを含んでいる。そこで、キラルジルコニウム触媒を用いるAMOユニットの触媒的不斉合成を鍵反応としたOnchidinの全合成研究を行った[52]。このAMOユニットは対応するアルデヒドとアミノフェノール誘導体、ケイ素エノラートとの三成分不斉Mannich型反応により、高選択的に構築することができ、これを鍵段階とするOnchidinの推定構造の全合成に成功した。しかし、本合成物は天然より単離された化合物の構造とは異なり、報告されているOnchidinの絶対構造が誤りであることが判った。

Toward the Total Synthesis of Onchidin, a Cytotoxic Cyclic Depsipeptide from a Mallusc



A)-7.　三座配位型ビナフトール誘導体を配位子とする不斉ジルコニウム触媒

本研究ではジルコニウムに対する新たな不斉配位子のデザイン・合成・評価を行い、新規三座配位型ビナフトール誘導体が有効であることを見いだした。本配位子を有する不斉ジルコニウム触媒は、不斉マンニッヒ型反応において高い立体選択性を発現した。また、計算的手法を用いて触媒の活性種の構造を明らかにし、反応の遷移状態を予測することができた[93]。

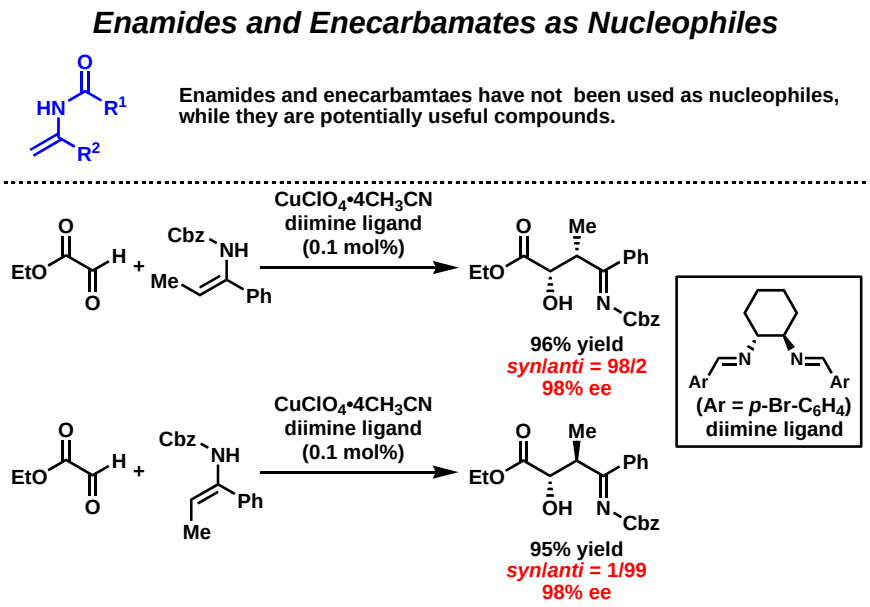


B)　エナミド、エンカルバメート、エンスルホンアミドを求核剤とした合成反応

エナミド、エンカルバメートは調製、取り扱いが容易で保存も可能であるが、これまでに求核剤として用いた報告例は極めて少ない。本研究では銅塩と不斉ジアミンとから調製される不斉触媒を用いて、エナミドまたはエンカルバメートを求核剤とした高エナンチオ選択的な不斉付加反応を見出した[32]。

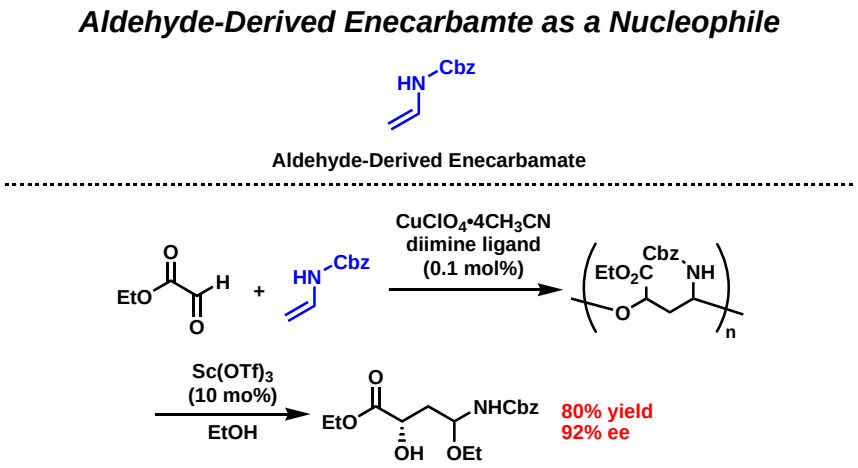
B)-1.　グリオキシル酸エチルとエンカルバメートの反応

過塩素酸銅とキラルジイミンから調製された不斉ルイス酸触媒存在下、グリオキシル酸エチルとエンカルバメートの反応が円滑に進行し、高い収率、選択性で目的とする付加体が得られた。一置換のエンカルバメートを用いた場合、立体特異的に反応が進行し、*Z*-体のエンカルバメートからは*syn*-体の付加体が、*E*-体のエンカルバメートからは*anti*-体の付加体が高い選択性で得られた[113, 121]。この現象は、汎用されているケイ素エノラートを求核剤として用いた場合には見られない。



B)-2.　アルデヒド由来のエンカルバメートを用いた求核付加反応

エノラートを経由した炭素－炭素結合形成反応は極めて重要な有機合成反応の一つであるが、アルデヒド由来のエノラートのアルデヒドへの付加反応は、生成物への過剰反応が進行しやすい等の理由により、実現困難な反応として知られている。これまで、我々はケトン由来のエンカルバメートを用いていたが、アルデヒド由来のエンカルバメートを合成し、反応に用いたところ、図に示すようなポリマー体が得られた。このものをルイス酸触媒存在下、エタノール中で処理したところ、目的とする*N, O*-アセタール体が収率良く得られることを見いだした[74]。これは、アルデヒド由来のエノラート等価体のアルデヒドへの付加反応と見なすことができ、極めてまれな反応の成功例である。

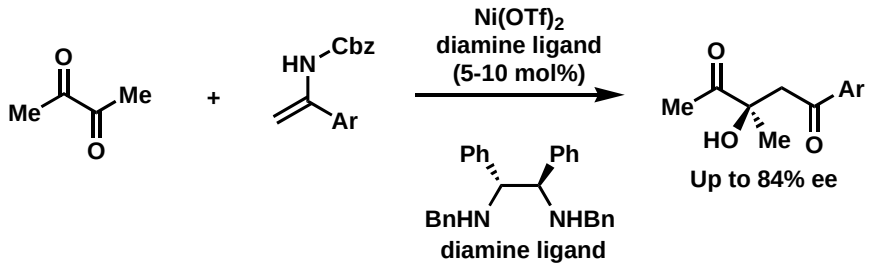


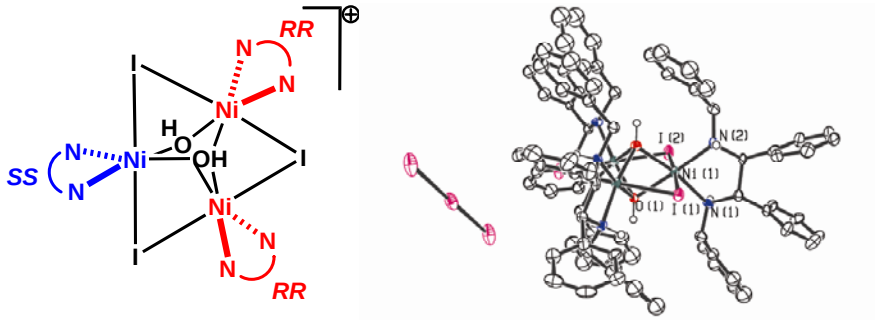
B)-3.　ジケトンを求電子剤として用いるエンカルバメートの触媒的求核付加反応

ケトンに対する触媒的不斉求核付加反応は、アルデヒドのそれと比較して報告例が圧倒的に少ない。しかしながら、ケトンに対する触媒的不斉求核付加反応で得られる化合物は光学活性な三級アルコールであり、現在二級アルコールを選択的に合成する触媒的不斉水素添加反応では合成することが出来ないため、本反応の開発は合成化学的に重要である。

ケトンとしてジケトンを用い、エンカルバメートの触媒的不斉付加反応を検討した結果、キラルなNi錯体を触媒てして用いることで光学活性三級アルコールを選択性良く得ることが出来た[97]。

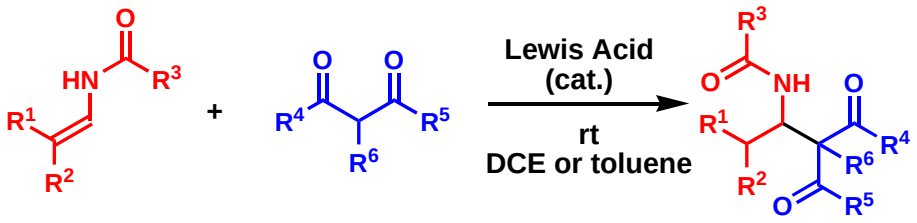
興味深いことに本反応では、高い正の非線形効果が観察された[31]。すなわち、低い鏡像体過剰率を有するジアミンリガンドを用いても高いエナンチオ選択性で目的物が得られた。本反応で用いたNi錯体を精査したところ、下図に示すようなNi三量体構造を有することが、X線結晶構造解析によって明らかとなった。このようにNi-ジアミン錯体が多量体構造を取り得ることが非線形効果の原因であると考えている。





B)-4.　エンカルバメートを求電子剤として用いる触媒的求核付加反応

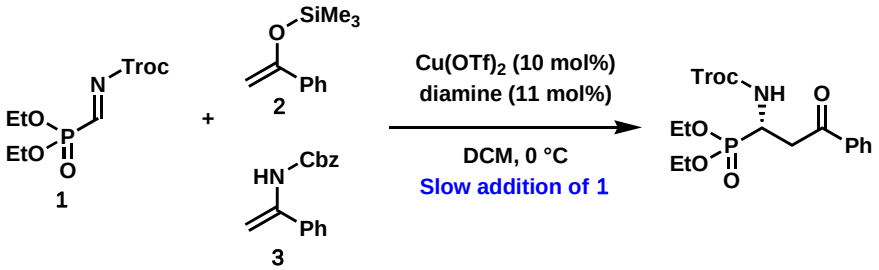
脂肪族アルデヒド由来のアシルイミンは不安定であることが知られており、その有機合成への使用が大きく制限されることから、その別法として、α-スルホニルアミド等の安定な前駆体から系中で調製する方法が取られている。これまで当研究室で求核剤として用いていたエンカルバメートは、強酸性条件下アシルイミニウムイオンへと異性化することからエンカルバメートをアシルイミンの安定前駆体として用いる触媒的付加反応の開発を行った。触媒として$Sc(OTf)_3$や$Cu(OTf)_2$を用いると、1,3-ジカルボニル化合物が効率よく反応し、高い収率で目的付加体を与えることを見いだした[55]。Lewis酸触媒は、求電子剤であるエンカルバメートを活性化すると同時に、求核剤である 1,3-ジカルボニル化合物も活性化しているものと考えられる。

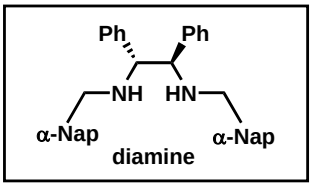


Lewis acid = $Cu(OTf)_2$ and $Sc(OTf)_3$

B)-5.　イミノホスホネートに対するエンカルバメートの触媒的求核付加反応の開発

イミノホスホネートは容易に求核剤による攻撃を受け、α-アミノホスホン酸誘導体を与える有用な化合物である。当研究室では既にケイ素エノラートやアリルシランを求核剤として用いる付加反応を報告しているが、生成物または中間体の触媒に対する強い配位能による触媒回転阻害が起こり、高い選択性を得るためには基質の 48 時間にも及ぶ低速添加、またはプロトン性添加剤が必要であるといったことが問題となっていた。これは、ケイ素原子の分子内移動が遅いことに由来すると考えられたため、求核剤としてエンカルバメートを用いて検討を行った。その結果、プロトン性添加剤非存在下、基質を低速添加すること無しに、非常に高い選択性で付加体が得られた。このことは、エンカルバメートを用いた際にはケイ素原子の分子内移動を必要とせず、プロトン移動のみで触媒が再生することを示すものであり、エンカルバメートの求核剤としての新たな有用性を示すことができた[54]。

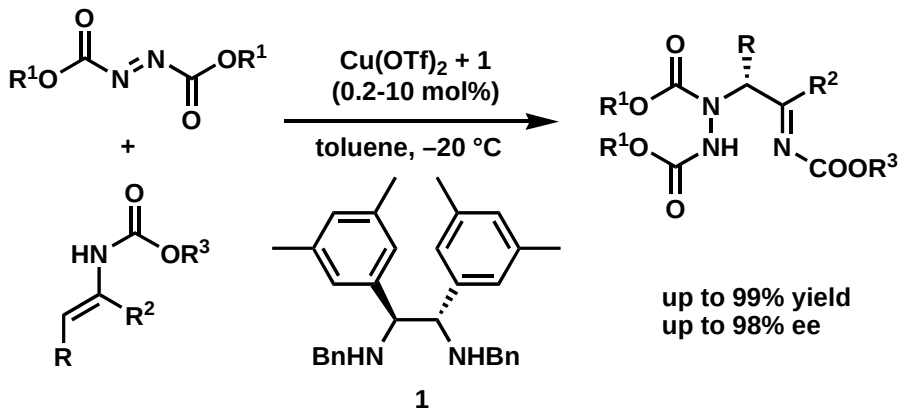




Nucleophile	Addition time	yield (%)	ee (%)
2	30 min	78	49
2	48 h	79	90
3	3 min	72	89

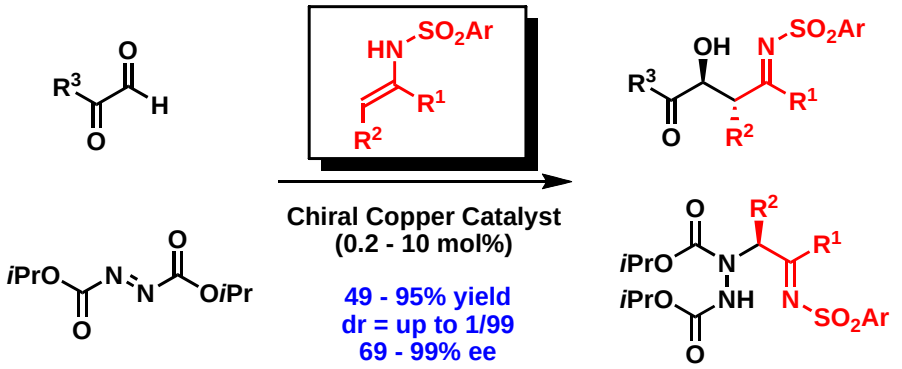
B)-6.　エンカルバメートの触媒的不斉アミノ化反応

エンカルバメートを求核剤として用いる、アゾジカルボキシレートへの触媒的不斉付加反応の開発を行った。触媒としてキラル銅-ジアミン錯体を用いたところ、高い収率、選択性で目的付加体が得られた[53]。本触媒系は僅か 0.2 mol%の触媒量でも選択性を損なうことはなく、目的付加体が収率良く得られた。また本反応は、光学活性な *trans*-1,2-ジアミンの合成にも適用できる。



B)-7.　新規求核剤であるエンスルホンアミドを用いる触媒的不斉付加反応

これまで当研究室ではエナミド、エンカルバメートを求核剤として用いる触媒的不斉付加反応の開発を行ってきた。しかしながら、反応に用いることのできるエナミド、エンカルバメートのほとんどが対応するケトンから直接的に合成することは難しかった。そこで、容易にケトンとスルホンアミドから調製することのできるエンスルホンアミドを新たな求核剤として用いる付加反応の開発を行った。その結果、種々の求電子剤と良好に反応し、高い収率、選択性で目的化合物を与えた[44]。スルホンアミド基は医薬品化合物にも見られる重要な官能基であり、本反応の生成物は還元によりスルホンアミド基を有する高度に官能基化された化合物へと誘導できるため今後の発展が期待される。

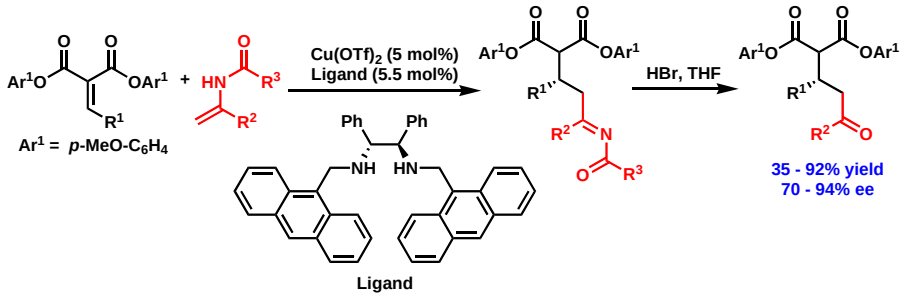


B)-8.　エナミドを求核剤として用いる触媒的不斉マイケル付加反応

触媒的不斉マイケル反応は C3 ユニットを選択的に導入できるため、有機合成化学上有用な反応である。アルキリデンマロネートは反応性が高く種々の求核剤と反応するが、触媒的不斉付加反応に適用された例はほとんどない。ケイ素エノラートとの反応が Evans らにより報告されているが、アルキリデンマロネートのβ位の置換基が嵩高くないと選択性がほとんど発現しないという問題点があった。

今回我々は、エナミドを求核剤として用いることでアルキリデンマロネートのβ位の置換基がメチル基等の小さい場合に、非常に高い選択性で付加体が得られることを見いだし

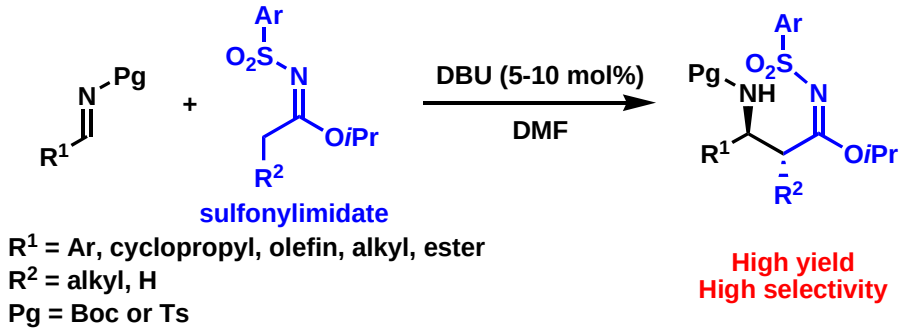
た[34]。さらに、本反応で得られる化合物はアシルイミン体であり、その後の還元操作により窒素原子を化合物内に導入できた。



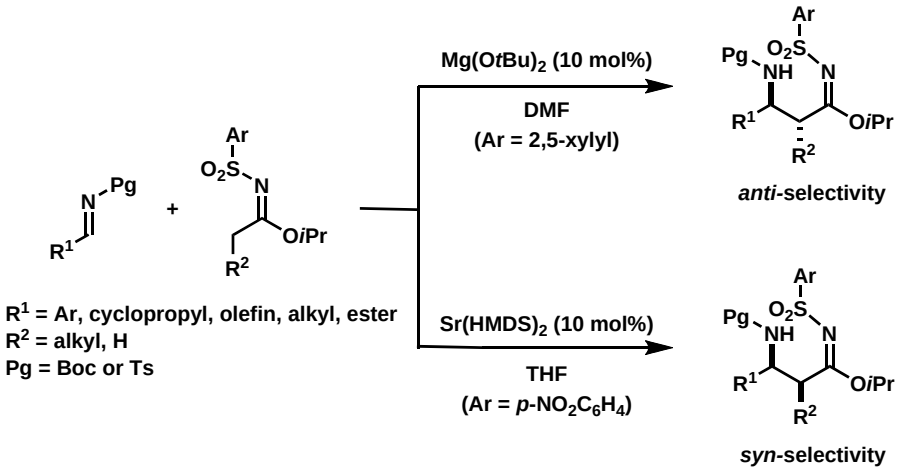
B)-9.　スルホニルイミデートを求核剤として用いる直接的 Mannich 型反応

カルボニル化合物を系中で触媒的に活性化し生成したエノラートを反応に用いる、直接的付加反応が現在盛んに研究されている。しかしながら、それらの多くが生成するエノラートを安定化する置換基（例えば OR, OH, エステル基等）をα位に有する化合物であり、基質一般性に問題があった。さらに、エステル等価体はα位の酸性度が低いことから、これを求核剤として用いる例は数少ない。

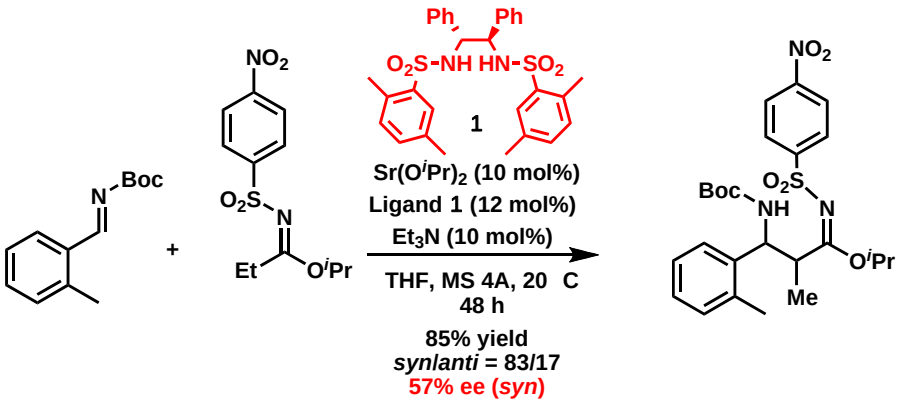
これまでスルホニルイミデートを求核剤として用いる反応は報告されていない。スルホニルイミデートのα位プロトンが適度な酸性度を有することから、イミンを求電子剤として用いる直接的Mannich型反応を検討した。その結果、触媒量のDBUの添加により反応は円滑に進行し、高収率、高いアンチ選択性をもって目的とする付加体を生成した[30]。得られた官能基化されたスルホニルイミデートは、その後の還元操作や加水分解により対応するアルデヒドやエステルへと変換でき、本反応により広範な基質を合成することが可能となった。また、本反応はグラムスケールの反応でも問題なく進行し、10 mmolの原料から 4.86 g の目的物が得られた[9]。



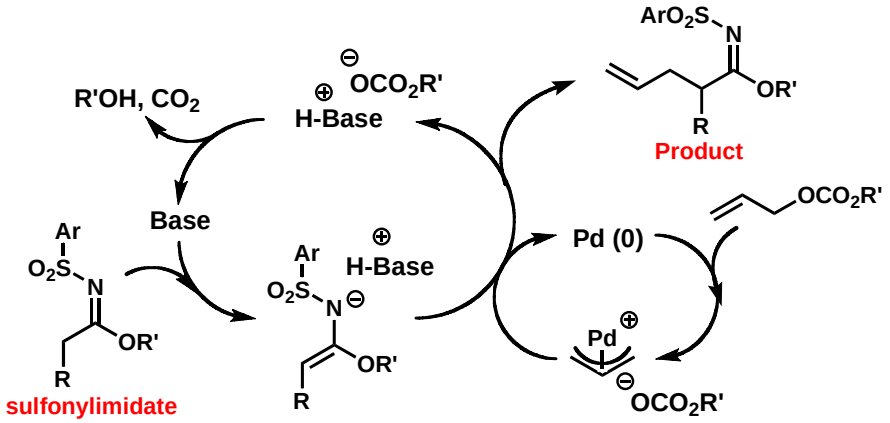
本反応の触媒としてはアルカリ土類金属塩も有効であり、DMF中で$Mg(O\,t\mathrm{Bu})_2$を用いるとアンチ体が、THF溶媒中で$Sr(HMDS)_2$を用いるとシン体が選択的に得られた[1]。



また、THF中でSr(HMDS)$_2$とキラルジアミン配位子１の錯体を触媒として用いたところ、中程度の選択性で不斉誘起が観測された。

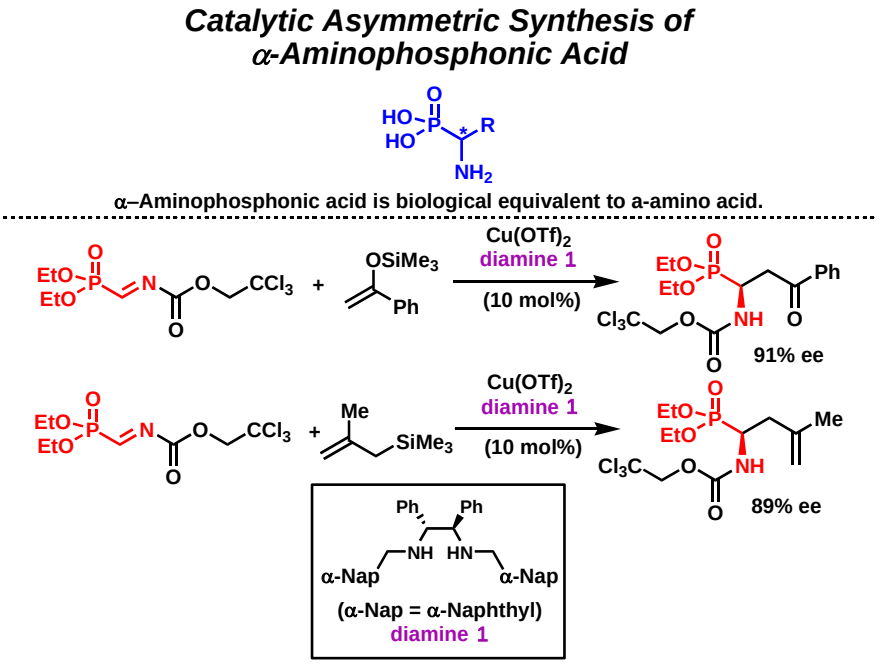


さらに、スルホニルイミデートとアリルカルボナートとの反応が、触媒量のPd塩と塩基を用いることで円滑に進行することを見いだした。本反応は、α位に活性化基が置換していないエステル等価体を用いる触媒的アリル化反応として極めて珍しい例である[7]。



C)　α-アミノホスホン酸誘導体の不斉合成反応

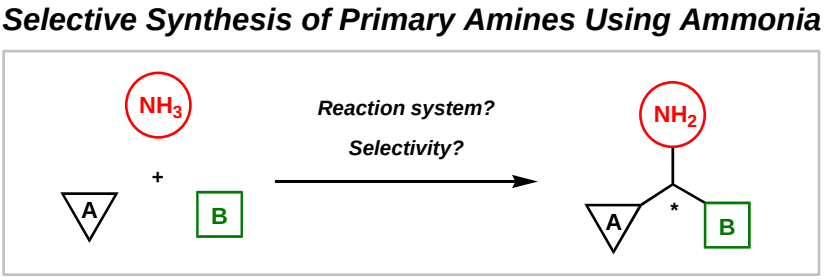
α-アミノホスホン酸はα-アミノ酸の等価体であり医薬品中間体として有用である。α-アミノホスホン酸をエナンチオ選択的に合成する手法はいくつか知られているが、我々はα-イミノホスホネートを前駆体として合成する手法を開発した[77, 123]。本反応には、銅塩とキラルジアミンから調製される不斉ルイス酸触媒が有効で、ケイ素エノラートやアリルシラン等の求核剤が円滑に付加して高いエナンチオ選択性をもって対応する付加体を与えた。得られた付加体はその後種々の変換が可能であり、本手法を用いることにより様々なα-アミノホスホン酸の合成が可能である。



D)　アンモニアを窒素源として用いる含窒素化合物の合成

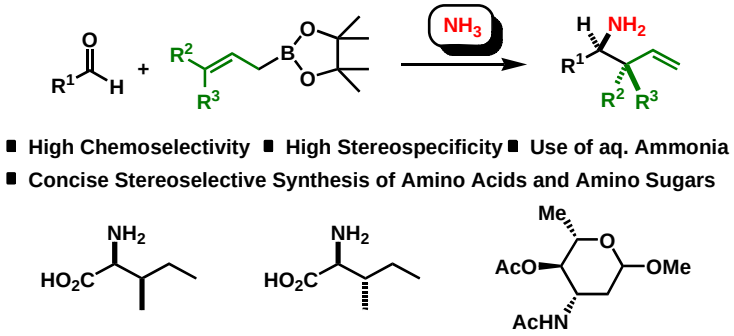
アンモニアは最小の含窒素化合物であり、一級アミンの合成においては原子効率の高い窒素源と成り得る。しかし、その反応性の低さ、生成物である一級アミンの過剰反応、選択性制御の困難さなどが障害となり、高収率かつ高選択性をもって進行する反応はほとんど報告されていない。

一方、Mannich 反応に代表される、カルボニル化合物、炭素求核剤、窒素求核剤の三成分反応は、窒素原子の導入を行いながら炭素-炭素結合形成を行う非常に効率的なアミン合成法である。これらの反応においても、アンモニアを窒素源として用いる報告例はあるものの、一般に生成物の過剰反応などによる低収率が問題となっている。本プロジェクトでは、アンモニアを用いる一級アミン合成の新展開を図るべく、カルボニル化合物、アリル化剤（炭素求核剤）およびアンモニアの三成分反応による一級ホモアリルアミンの選択的合成法の開発を行った。



D)-1.　α-アミノアリル化反応の開発

本三成分反応に有効なアリル化剤を探索した結果、アリルボロネートが有効であることを見出した。さらに反応条件の最適化により、アンモニアを過剰量用いることで、ホモアリルアルコールの副生を防ぎ、目的とするホモアリルアミンが高収率で得られることを明らかにした[107, 120]。(*Z*)-および(*E*)-クロチルボロネートを用いると、それぞれ*syn*および*anti*のアミノクロチル化生成物が立体特異的に得られることを見出し、アミノ酸の一種であるalloisoleucineおよびisoleucineを最短工程かつワンポットで高立体選択的に合成できた。



また、キラルなアルデヒドとの反応では、良好な *syn*-ジアステレオ面選択性を示すことを見出し、これを用いてアミノ糖の一種である L-acosamine を効率的に得た。さらに、光学活性アリルボロネートを用いると、低いながらもエナンチオ選択性の発現が見られ、本反応のエナンチオ選択的不斉反応への展開を示すことができた。

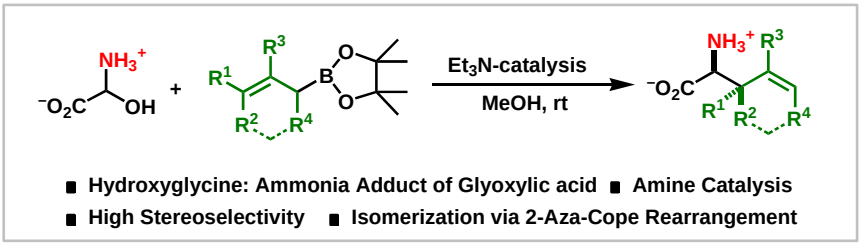
一方、これまで本反応ではアンモニアガスで飽和させたエタノールを窒素源かつ反応媒体として用いてきたが、更に有用な反応系を目指して、アンモニアガスに代わり取扱い容易なアンモニア水を用いることを検討した。その結果、アニオン性界面活性剤であるドデシルベンゼンスルホン酸（DBSA）やそのナトリウム塩（SDBS）を添加すると、反応が選択的かつ円滑に進行することを見出した。DBSA を用いる本手法は、種々の脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族アルデヒドの反応に有効である。

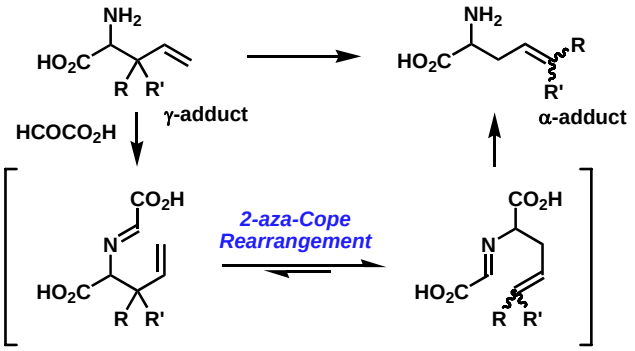
D)-2.　ヒドロキシグリシンのアリル化反応

前記の三成分反応は、カルボニル化合物とアンモニアから系中で調製される不安定なアミナールや*N*-無置換イミンが中間体となって進行していると考えられる。そこで、グリオ

キシル酸とアンモニアから容易に調製できるアミナールの一種であるヒドロキシグリシンに着目し、アリルボロネートとの反応を検討した。その結果、メタノール中、トリエチルアミン存在下で反応は円滑に進行し、目的のアリルグリシンが高収率で得られることを見出した[105)]。また、クロチルボロネートをはじめとする置換アリルボロネートとの反応では高い立体特異性が得られた。一方、本反応においては通常のγ-付加体以外に少量のα-付加体が副生していた。このα-付加体の生成機構を検討したところ、γ-付加体とグリオキシル酸から形成されるイミンの 2-アザ-Cope転位によるものであることが分かった。

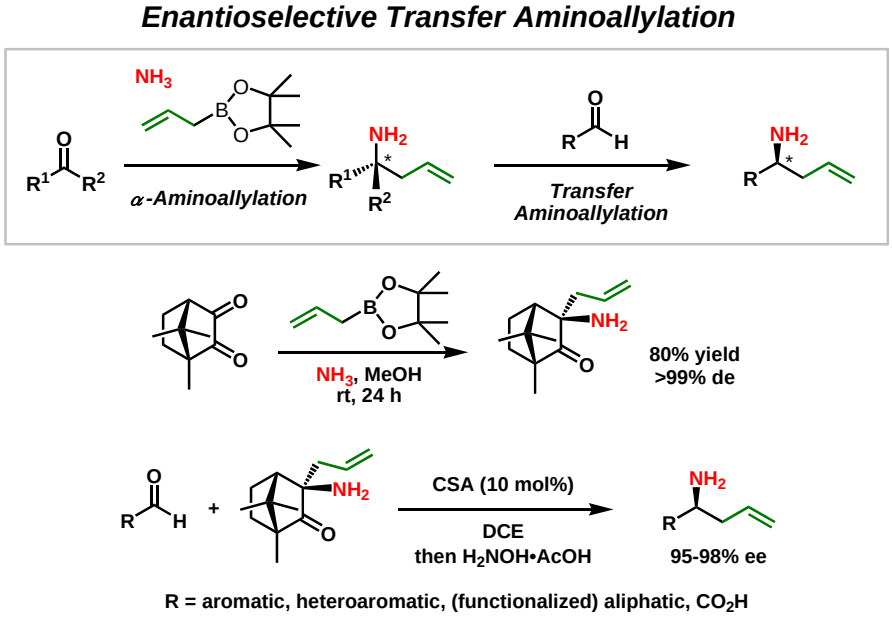
Allylation of Hydroxyglycine





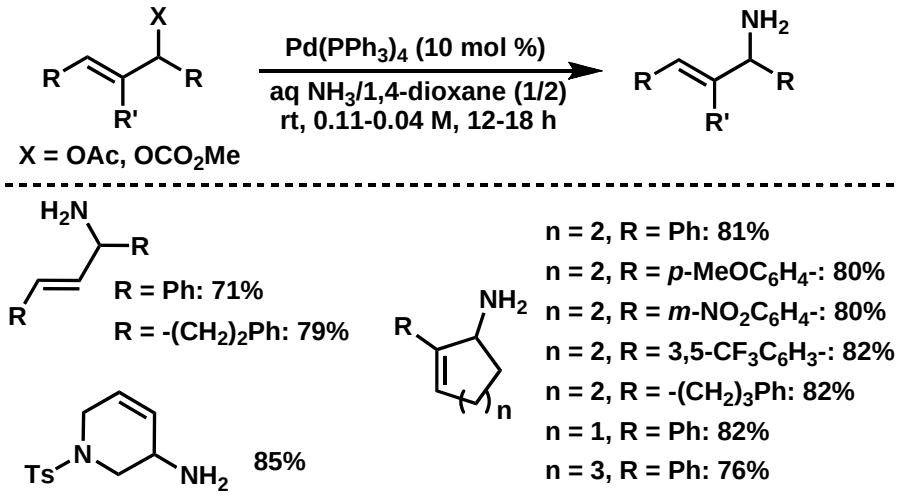
D)-3.　高エナンチオ選択的トランスファーアミノアリル化反応の開発

上述の 2-アザ-Cope転位［イミニウムイオンを経由する場合は 2-アゾニア-Cope転位］は平衡反応であるため、エナンチオ選択的不斉合成への利用は報告されていない。そこで、キラルケトンのα-アミノアリル化反応で得られる光学活性一級ホモアリルアミンから、2-アザ(もしくはアゾニア)-Cope転位を経由して、プロキラルなアルデヒドへアミノ基とアリル基をトランスファーさせる「トランスファーアミノアリル化反応」を検討することとした。その結果、カンファーキノンのα-アミノアリル化で得られる光学活性一級ホモアリルアミンを用いることにより、このトランスファーアミノアリル化反応が非常に高いエナンチオ選択性で進行することを見出した[61)]。本反応は、Brønsted酸触媒の存在下、種々の芳香族、ヘテロ芳香族、脂肪族アルデヒドにおいて良好に進行し、いずれにおいても 95% ee以上の選択性が得られた。官能基共存性が高いこと、エノール化し得る脂肪族アルデヒドでも問題なく反応が進行すること、アルデヒドのキラリティーが反応の選択性にほとんど影響しないことは特筆に値する。また、本反応で用いた不斉補助基はリサイクル可能である。さらに、イミン中間体の単離やNMRによる反応追跡に基づいて、反応機構を考察した。

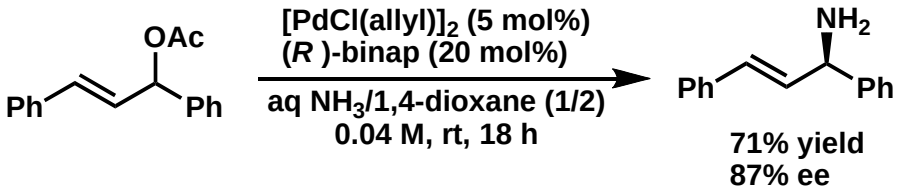


D)−4.　アンモニア水を用いたアリル位置換反応

パラジウム触媒によるアリル位アミノ化反応は、種々のアリルアミン誘導体を合成するために広く用いられている確立された手法である。しかしながら、これまでにアンモニアを直接、触媒的アリル位アミノ化反応に用い一級アミンを合成した例は報告されていない。我々は種々検討を行った結果、ジオキサン／アンモニア水混合溶媒系を用いることにより、高い一級アミン選択性、基質一般性をもってアリル位アミノ化反応が進行することを見出した[2)]。



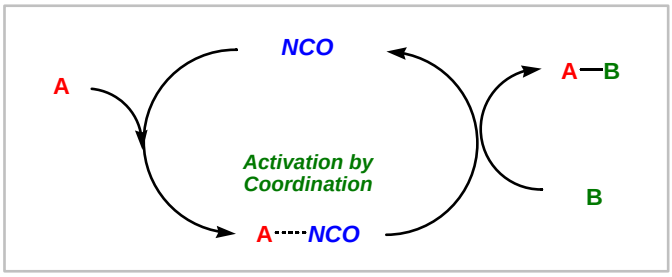
また、本反応を不斉反応に展開し、良好な収率、エナンチオ選択性をもって反応が進行することを見出した。これはアンモニア水を窒素源として用いる、初の触媒的不斉合成例である。



E)　中性配位型有機触媒（*NCO*）を用いる有機合成反応

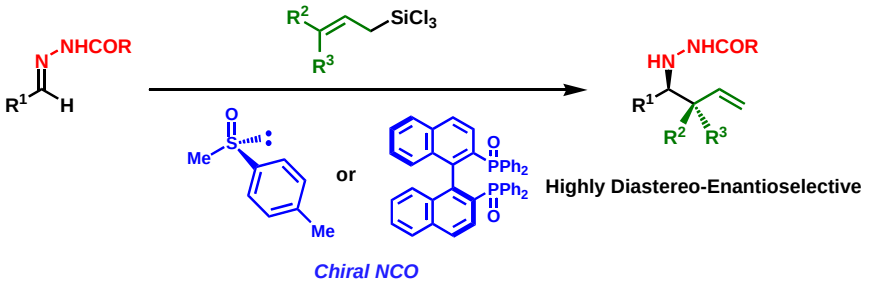
近年、環境や人体に与える影響を考慮し、金属試薬や金属触媒を用いない合成反応の開発が注目されている。中でも、有機小分子による触媒は「有機触媒」と呼ばれ着目されている。有機触媒の触媒作用には、基質と共有結合を形成するもの、酸塩基対を形成するものなど様々であるが、当グループでは、求核剤基質に配位して活性化する非イオン性の有機触媒「中性配位型有機触媒［Neutral Coordinate-Organocatalyst（*NCO*）］と命名」に着目し、研究を展開している。

Neutral Coordinate-Organocatalysts (NCO)



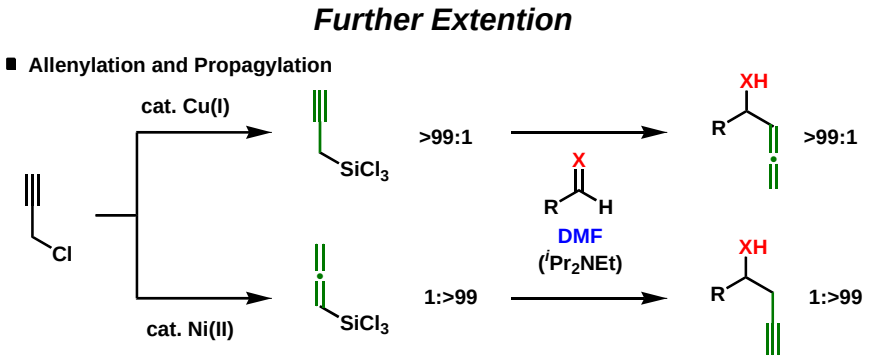
E)-1.　*N*-アシルヒドラゾンのエナンチオ選択的アリル化反応

アシルヒドラジドと種々のアルデヒドやケトンから容易に調製される*N*-アシルヒドラゾンは、イミンでは通常不安定である脂肪族アルデヒドやケトン由来のものでも容易に調製できることから、安定なイミン等価体（求電子剤）として用いることができる。我々は、*N*-アシルヒドラゾンとアリルトリクロロシランとのアリル化反応を検討した結果、DMFやHMPA、スルホキシド、ホスフィンオキシドといった*NCO*の存在下でアリルトリクロロシランが効果的に活性化され、立体選択的にホモアリルヒドラジドが得られることを見出した[111, 115]。さらに、*NCO*として光学活性なスルホキシドやホスフィンオキシドを用いると、反応が高エナンチオ選択的に進行することを明らかにした。



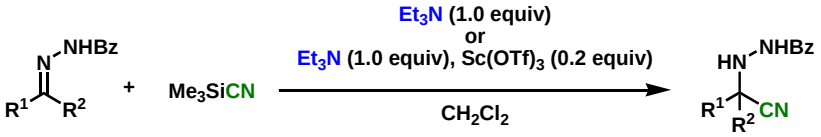
E)-2.　*NCO*によるアレニル化およびプロパルギル化反応

プロパルギルクロリドのトリクロロシランによるヒドロシリル化反応において、銅もしくはニッケル触媒を使い分けることにより、プロパルギルトリクロロシランおよびアレニルトリクロロシランが高い選択性で作り分けられることを明らかにした[79, 82]。さらにこれらは、*NCO*としてのDMFの存在下で、アルデヒドや*N*-アシルヒドラゾンと円滑に反応し、高い位置特異性をもって、それぞれアレニル化合物とホモプロパルギル化合物を与えることを見出した。



E)-3.　Brønsted 塩基/Lewis 酸触媒による *N*-アシルヒドラゾンのシアノ化反応

*NCO*による新しい有機合成反応の探索過程において、*N*-アシルヒドラゾンのトリメチルシリルシアニドによるシアノ化反応が、トリエチルアミンなどのBrønsted塩基によって効果的に触媒されることを見出した[87]。さらに、反応性の低い芳香族ヒドラゾンとの反応においては、Lewis酸触媒として$Sc(OTf)_3$を共存させると、反応が円滑に進行することを見出した。本反応は、Brønsted塩基とLewis酸の組み合せにより促進される数少ない反応の一つである。また、本反応は、Brønsted塩基がベンズアミド部位からプロトンを引き抜き、*N*-アシルヒドラゾンがシリル化されることにより進行していると考えられ、*N*-アシルヒドラゾンの新しい活性化法を提供するものである。



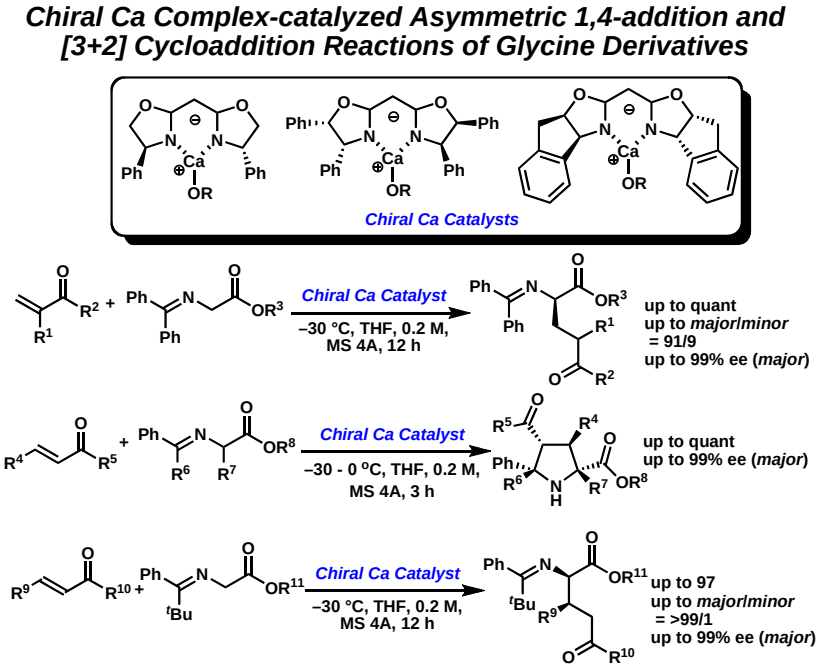
R^1 = aliphatic, aromatic, PhCH=CH, PhC≡C; R^2 = H, aliphatic

F)　アルカリ土類金属を用いる不斉合成反応

アルカリ土類金属の安定酸化数は二価であり、活性な Brønsted 塩基点を残しつつ共有結合を介した不斉源の導入が可能であるため、強固な不斉反応場の構築が期待できる。そこで、二座で金属に配位することが可能な不斉配位子として架橋部に活性水素原子を有するビスオキサゾリンを用い、触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発検討を行った。

F)-1.　キラルカルシウム触媒を用いるグリシン誘導体の触媒的不斉 1,4-付加反応及び[3+2]付加環化反応の開発

グリシンSchiff塩基とアクリル酸エステルとの 1,4-付加反応が、カルシウムを中心金属とする不斉触媒存在下、高収率、高エナンチオ選択性に進行することを見いだした[22,39]。



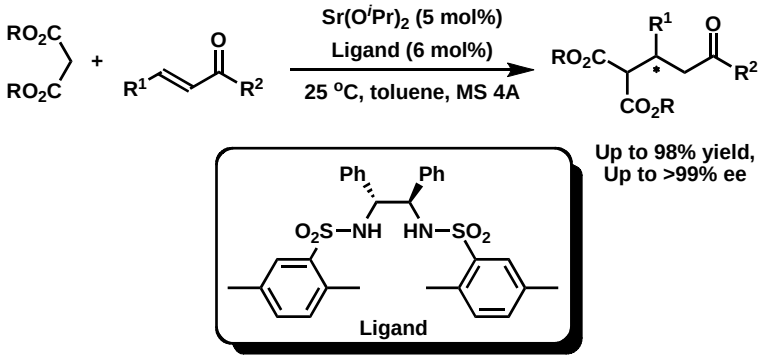
一方で、クロトン酸エステルとの反応では、[3+2]付加環化反応が優先して進行し、光学活性ピロリジン誘導体を高エナンチオ選択的に与えた[13]。この[3+2]付加環化反応の反応機構を詳細に検討した結果、不斉 1,4-付加反応に続く分子内環化反応によって生成物が得られていることを明らかにした。この知見のもと、グリシンSchiff塩基の構造を最適化することにより、クロトン酸エステルとの反応を[3+2]付加環化反応から 1,4-付加反応へと制御することもできた。さらに触媒活性種の構造をNMR等により検討した結果、ビスオキサゾリン配位子は仮説の通りメチレン架橋部位の水素原子が脱プロトン化されてアニオン性を帯び、カルシウムと共有結合的に相互作用していることが明らかになった。本反応は、ユビキタス元素であるカルシウムを高選択的不斉合成反応に活用した極めて興味深い例であると考えている。

F)-2.　キラルストロンチウム触媒を用いるマロン酸エステルのα，β-不飽和ケトンへの不斉 1,4-付加反応の開発

ストロンチウムはカルシウムやバリウムと同様にアルカリ土類に属する金属であり、強いBrønsted塩基性が期待できる。検討の結果、マロン酸エステルのカルコン誘導体への 1,4-付加反応においてストロンチウムアルコキシドと光学活性 1,2-ビススルホンアミドからなるキラルストロンチウム触媒が有効に機能し、対応する付加体が高エナンチオ選択的に

得られた[24]。本例は光学活性ストロンチウム触媒を用いた初めての不斉合成反応の例である。その後の検討で、ストロンチウム塩としてストロンチウムヘキサメチルジシラジド（Sr(HMDS)$_2$）を用いることにより触媒活性が向上し、目的物が高収率、高エナンチオ選択的に得られることが判った[4]。さらに本触媒系を用いることにより、基質一般性を拡張することができた。

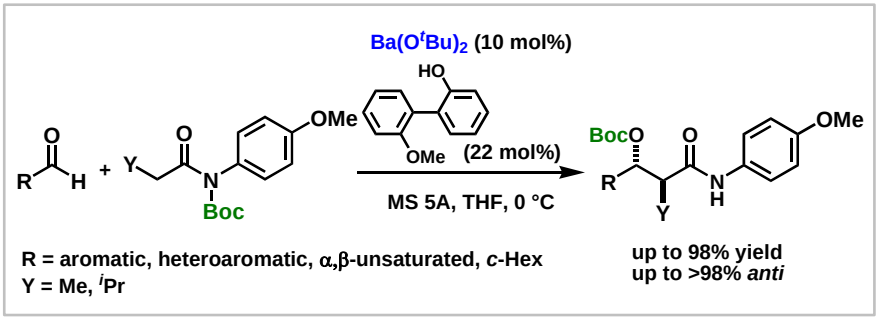
Chiral Strontium-catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Malonates to α,β-Unsaturated Ketones



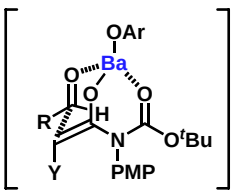
F)-3.　バリウム触媒を用いる高 *anti* 選択的アルドール反応

ケテンシリルアセタールなどのエノラート等価体を用いずに、エステル等価体のエノラートをカルボニル化合物と直接的に反応させるアルドール反応は、有機合成における難問の一つとなっている。我々は、*N*-Boc-アシルアニリドを求核剤成分として用いると、バリウムアルコキシド触媒の存在下で、アルデヒドとの直接的アルドール反応が円滑に進行することを見出した[70]。

Highly anti-Selective Catalytic Direct Aldol Reactions of Amides



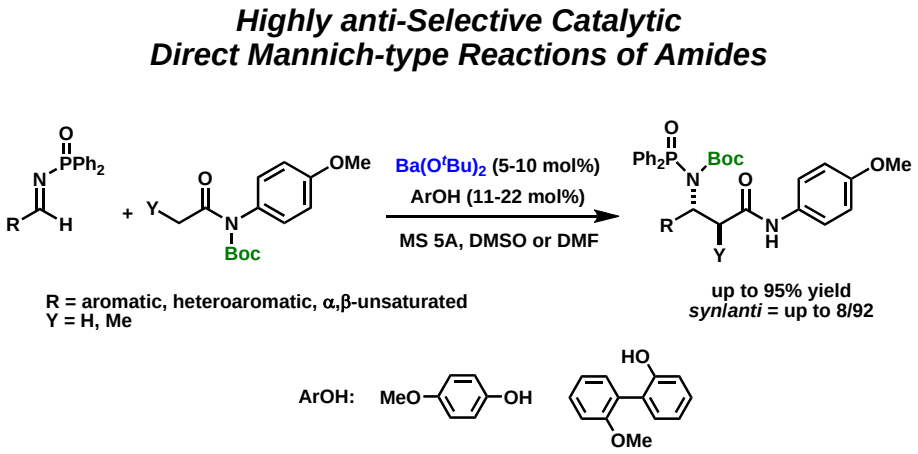
- Barium Enolate Formation
- Cyclic Transition State
- Transfer of Boc group
- Asymmetric Catalysis



本反応では、高い *anti* ジアステレオ選択性が得られており、本反応がバリウムエノラートを経由する環状遷移状態で進行しているものと考えられる。また、光学活性配位子を用いるとエナンチオ選択的に反応が進行しうることも明らかにしている。

F)-4.　バリウム触媒を用いる高 *anti* 選択的 Mannich 型反応

先のバリウム触媒を用いた直接的アルドール反応に続き、我々は、*N*-Boc-アシルアニリドを求核剤成分として用いる直接的Mannich型反応を検討した。保護基としてジフェニルホスホニル基を有するイミンに対する反応において、バリウムアルコキシドと置換フェノール誘導体より調製されるバリウム触媒が有効に機能し、対応するMannich付加体が高収率、高*anti*選択的に得られた[43)]。



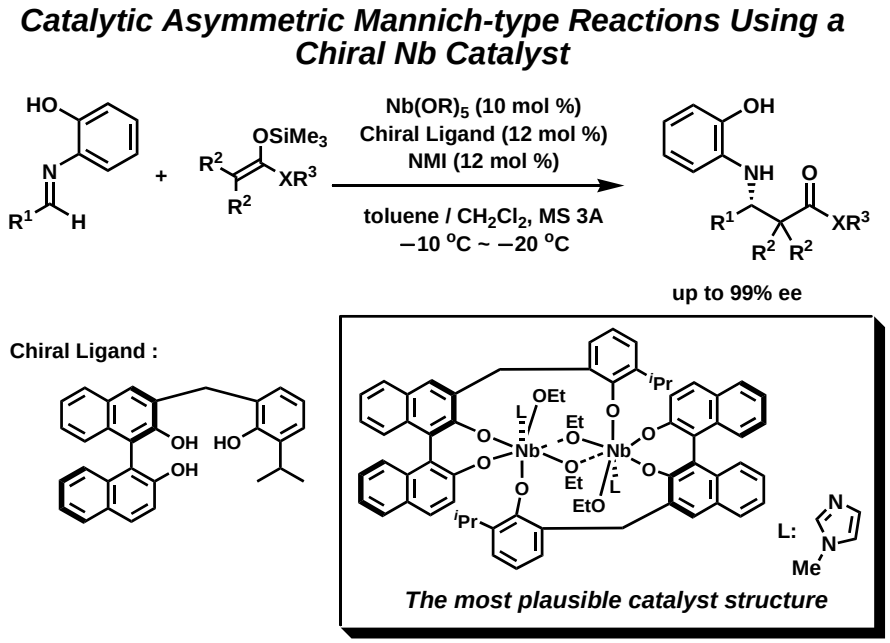
G)　不斉ニオブ触媒

不斉ジルコニウム触媒で得られた知見を基に、次に我々は中心金属としてニオブに注目した。ニオブは工業的に広く応用されている反面、機能性触媒として有機合成に利用されている例は非常に少ない。

G)-1.　不斉ニオブ触媒を用いる触媒的不斉 Mannich 型反応

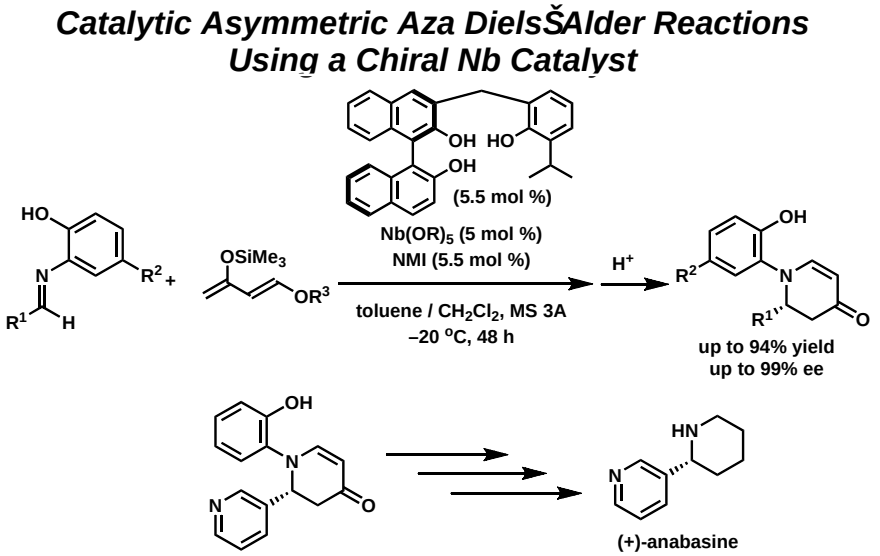
ニオブの有機合成における可能性を開拓する目的で、新規三座型配位子を不斉配位子とした光学活性ニオブ錯体による不斉反応の開発を行なった。

反応としてジルコニウム錯体で高い反応性・選択性を実現している触媒的Mannich反応を選択した。その結果、ジルコニウム触媒よりも高い選択性で目的物が得られ、ニオブ金属の新たな可能性を示すことができた[108)]。



G)-2.　不斉ニオブ触媒を用いるアザ Diels-Alder 反応の検討

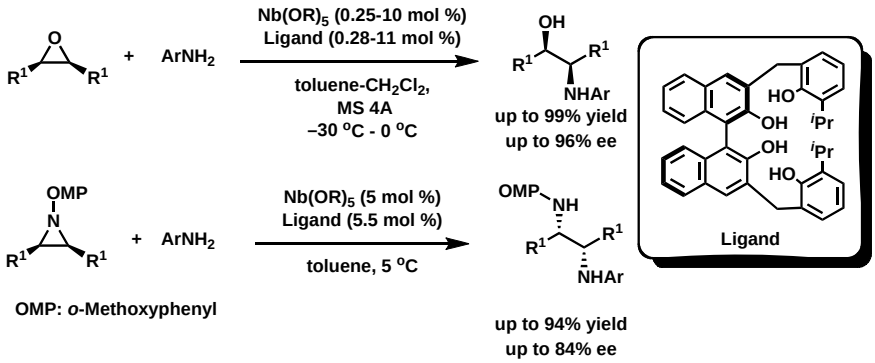
不斉アザDiels-Alder反応は光学活性ピペリジン骨格を効率的に構築する有用な手法の一つである。そこで、先に示したイミンを活性化する不斉ニオブ触媒を用いてイミンとDanishefskyジエンとのアザDiels-Alder反応について検討を行ったところ、反応が高収率、高エナンチオ選択的に進行した[20]。さらに、本触媒系は通常高選択性を得ることが難しい脂肪族アルデヒド由来のイミンに対しても有効に機能することを見いだした。また、本手法を活用したアルカロイド(+)-anabasineの不斉合成にも成功した。



G)-3.　不斉ニオブ触媒を用いるメソエポキシドおよびメソアジリジンの開環反応

先に示したようにニオブ金属の有機合成における高機能性触媒の可能性が示されたため、ニオブと多座配位子から調製される不斉ニオブ錯体を触媒として用いた不斉合成反応を探索したところ、アミンによるメソエポキシドの開環反応に有効であることが見いだされた[38,49]。本触媒はわずか 0.25 mol%でも有効に機能し、求核能の低い窒素求核剤であるアニリン誘導体との反応において高い選択性を与えた。さらに、同様の触媒を用いてメソアジリジンの開環反応を検討した結果、良好なエナンチオ選択性をもって 1,2-ジアミンが得られた。

Catalytic Asymmetric Nucleophlic Ring-opening Reactions of meso-Epoxide Using a Chiral Nb Catalyst



H)　インジウムを用いる触媒反応

炭素－炭素結合形成反応において、１価のインジウムを当量以上用いる反応の報告例が数多く存在する一方で、一価のインジウムを触媒量用いる触媒的反応の報告例は極めて少ない。オルガノインジウム化合物が広範な官能基に対して耐性が有り毒性が少ないという魅力的な性質を有していること、インジウムが希少金属の一つであるということを考慮すると、触媒的にインジウムを用いる反応の開発は重要である。

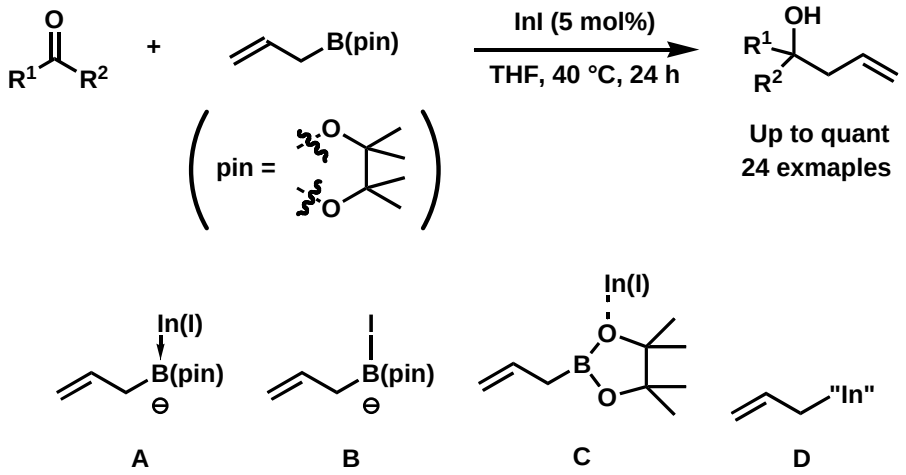
H)-1.　一価のインジウムによるピナコリルアリルボロネートの触媒的活性化法の開発と、それを用いるケトンの触媒的アリル化反応

数多く報告されている触媒的炭素ー炭素結合形成反応の中で、ケトンのアリル化反応は一般に困難であり、三級アルコールを与える有用な反応であるにもかかわらず報告例は数少ない。これまでに、ハロゲン化アリル化合物と等量の In(0)から調製される Barbier 試薬を求核剤として用いる反応や、In(Ⅲ)を触媒としてアリルスズ化合物をケトンと反応させる反応が報告されていたが、基質一般性が乏しく毒性の強いスズ化合物を用いる点等の問題点があった。

今回我々は、一価のインジウムを触媒量用いると、ピナコリルアリルボロネートとケトンとの反応が円滑に進行し、高い収率にて付加体である三級アルコールを与えることを見

いだした[36]。本反応では芳香族ケトン、脂肪族ケトン、環状ケトン、ヘテロ芳香族ケトン、α，β−不飽和ケトン等種々のケトンから対応するアルコールが収率良く得られた。

反応機構の詳細は現在検討中であるが、In(I)がルイス塩基としてホウ素を活性化させる機構（A)、I⁻がルイス塩基としてホウ素を活性化させる機構(B)、In(I)がルイス酸としてピナコールの酸素原子に配位し活性化させる方法(C)、アリルインジウム種が生成して反応が進行する機構(D)が考えられる。

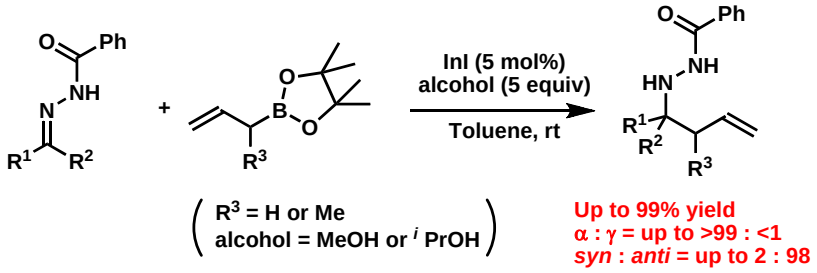


H)−2.　１価のインジウムを用いる新規触媒反応の開発

ヒドラゾンとアリルボロネートとの反応が一価のインジウムにより極めて効率的に触媒されることを見いだした[25]。最も良好な結果は、インジウム塩として塩化インジウム（Ｉ）を用い、メタノールを基質に対して５当量添加することで得られた。本反応の基質一般性は極めて高く、脂肪族アルデヒド、芳香族アルデヒド、α，β−不飽和アルデヒド、一部のケトン由来のヒドラゾンから高収率で目的物が得られた。

また、アリル化剤としてα−メチルアリルボロネートを用いたところ、アリル化剤のα位で反応して得られるα付加体が選択的に得られた。通常、置換基を有するアリルボロネートはγ付加体を高選択的に与えることから、本選択性は興味深い。現在のところ、この反応はアリルインジウム種を経由して進行していると考えている[16]。

In(I)-Catalyzed α-Selective Allylation of Allylboronate with Hydrazone



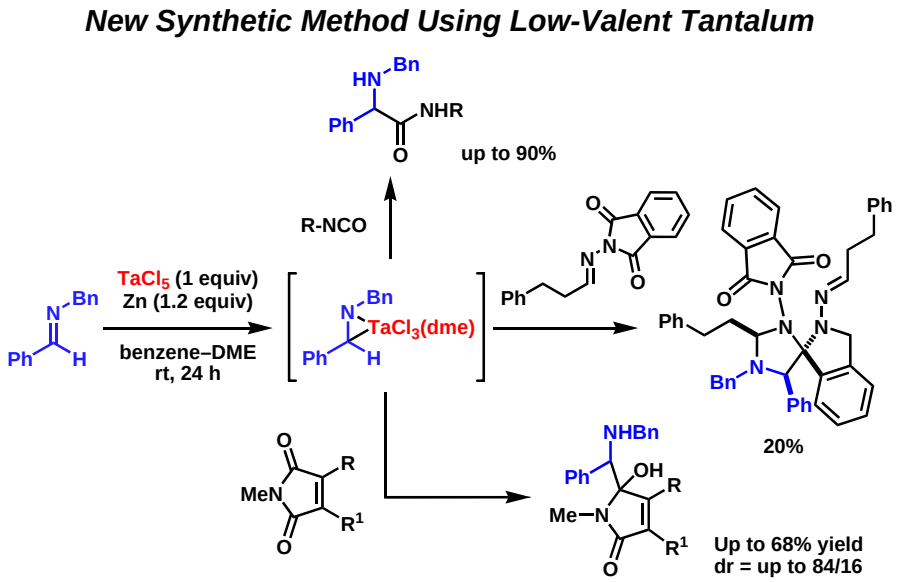
このように一価のインジウムを触媒として用いることで、これまでほとんど報告例がないα選択的アリル化反応を実現することができた。ここで得られた知見は、別の金属種を用いる反応においても応用可能であると考えられ、極めて重要である。

I)　新規不斉反応の開発及び不斉反応を指向した新反応の探索

多様な有機化合物を合成するためには、より効率的かつ相補的な新合成法や、新しい触媒系の開発が不可欠である。本プロジェクトでは、有機分子や元素の特性を生かした新しい合成反応を探索した。

I)-1.　タンタル-イミン錯体と親電子剤との反応

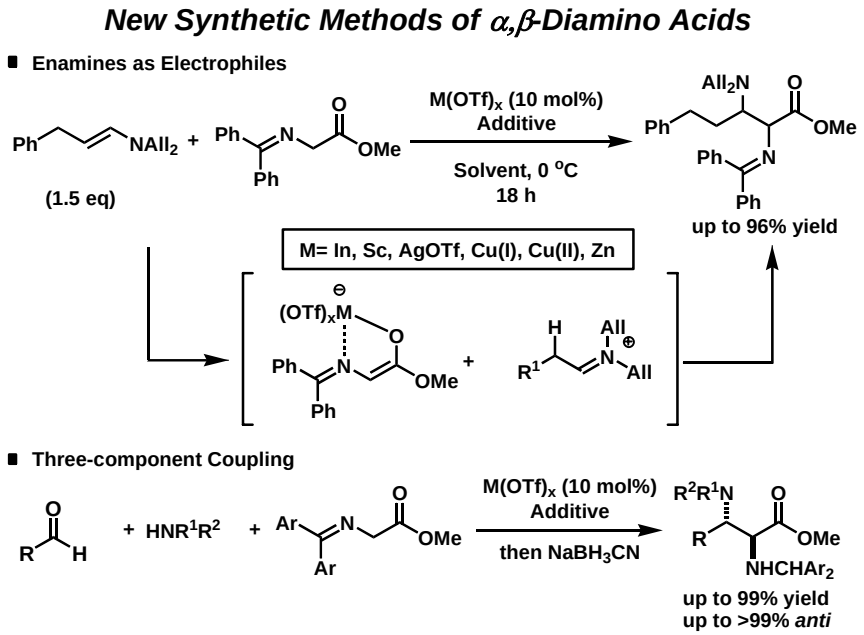
金属-イミン錯体は、金属もしくは金属塩とイミンから直接調製できることが知られているが、それらを有機合成に利用した例は少ない。我々は、アルデヒド由来のイミンと低原



子価タンタルから調製される錯体がヒドラゾンやイミドと反応し、高収率、高選択的に付加体を与えることを見出した[84, 91]。

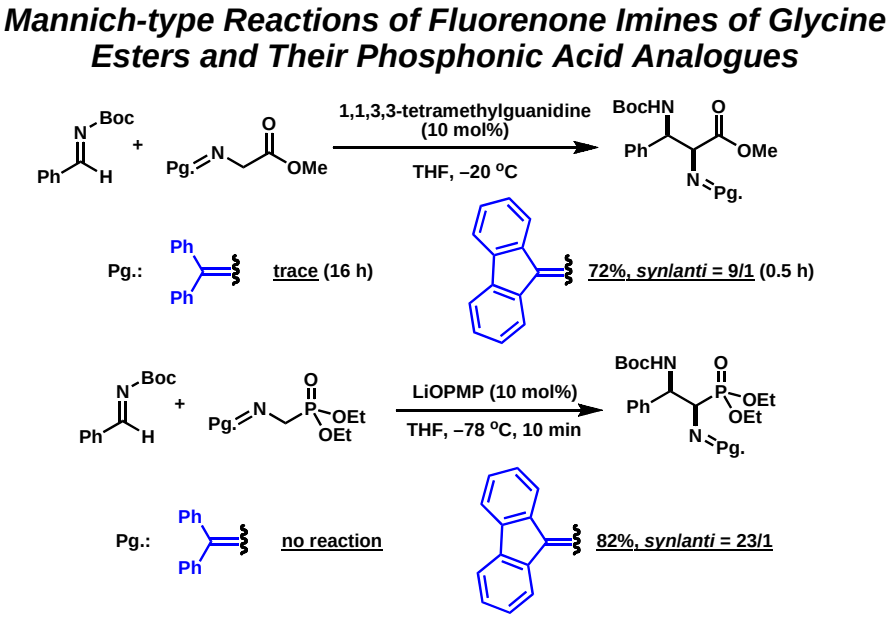
I)-2.　エナミンを親電子剤とする触媒的 Mannich 型反応

エナミンは高い求核性を有するためエノラート等価体として有機合成化学で広く用いられている。しかし、エナミンからイミニウムイオンを発生させて求電子剤として利用する例は驚くほど少ない。我々は、エナミンをイミニウムイオン前駆体として用いるグリシンエステル誘導体の新規Mannich型反応が、$Zn(OTf)_2$をはじめとするLewis酸の存在下で効率的に進行することを見出した[106]。また、アルデヒドと 2 級アミンから反応系中でイミニウムイオンを発生させる三成分反応が、金属トリフラート触媒の存在下で、高収率および高ジアステレオ選択的に進行することを明らかにした[64]。



I)-3.　フルオレンイミンを活用するグリシンおよびそのホスホン酸類縁体のMannich反応の開発

グリシンの Schiff 塩基を用いる触媒的 Mannich 反応はα，β-ジアミノエステルを簡便に構築する有用な反応の一つである。ここで Schiff 塩基として 9-フルオレノン由来のグリシン誘導体を用いると、従来のベンゾフェノン由来の Schiff 塩基を用いた時に比べて大幅に反応性が向上し、高収率、高ジアステレオ選択的に反応が進行した。これはフルオレン基がジフェニルメチレン基に比べて生じるアニオンを安定化する能力が高く、エステルα位の水素原子の酸性度を大幅に上昇させているためであると考えられる。さらにグリシン

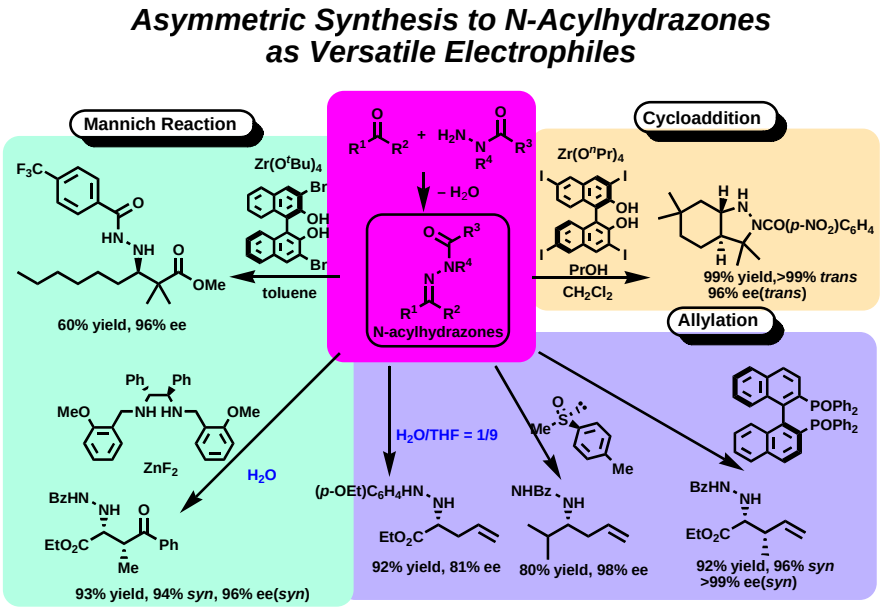


のホスホン酸類縁体であるアミノメチルホスホン酸エステルのフルオレンSchiff塩基を用いた場合も、同様のMannich反応が高収率にて進行した。通常アミノメチルホスホン酸エステルのα位の水素原子の酸性度はグリシンのそれに比べてかなり低いことが知られているが、フルオレン基の効果により、その酸性度が同様に大きく上昇しているものと考えられる。本反応は、アミノメチルホスホン酸エステルを基質として用いる触媒的不斉炭素−炭素結合形成反応の初めての例である[15)]。

I)-4.　アシルヒドラゾンを求電子剤として用いる不斉合成反応

イミンに対する求核付加反応は、含窒素化合物の合成に於いて有効な手法を提供するが、脂肪族アルデヒド由来のイミンは一般的に不安定であり、しばしば収率の低下を招く。当グループでは、アルデヒドとアシルヒドラジンから容易に調製されるアシルヒドラゾンが各種求核剤と十分な反応性を示す上、脂肪族アルデヒド由来のアシルヒドラゾンも安定に単離・精製ができ、長期の保存が可能であることからイミン等価体として種々の反応へと展開している[99)]。

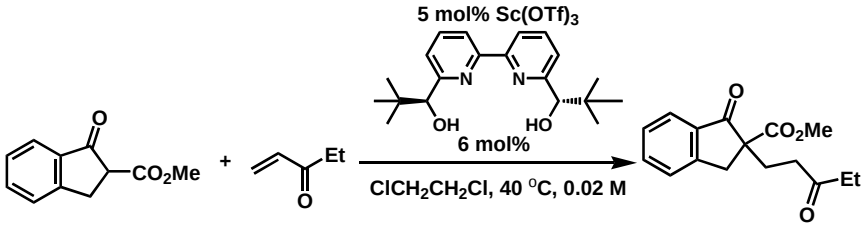
その結果、前項までに示したようなキラルジルコニウム触媒を用いたオレフィンとの[3+2]環化反応やヘテロ Diels-Alder 反応、Mannich 反応、また、水中での触媒的不斉 Mannich 反応や含水溶媒中のアリル化反応、さらには、キラルスルホキシド及びキラルフォスフィンオキシドを中性配位型有機触媒として用いたアリル化反応、など種々の反応に於いてアシルヒドラゾンが有用な求電子剤となることを見出した。



I)-5　高エナンチオ選択的 Michael 反応の開発

これまで得られた不斉触媒の知見を基に、β-ケトエステルに対する触媒的不斉Michael反応を円滑に進行させるスカンジウム触媒を創製した。本触媒は基質に対して 5 mol%でも反応を円滑に進行させ、対応する付加体を高エナンチオ選択的に合成できることを見いだした[68)]。

Chiral Scandium-Catalyzed Enantioselective Michael Reactions of β-Keto Esters

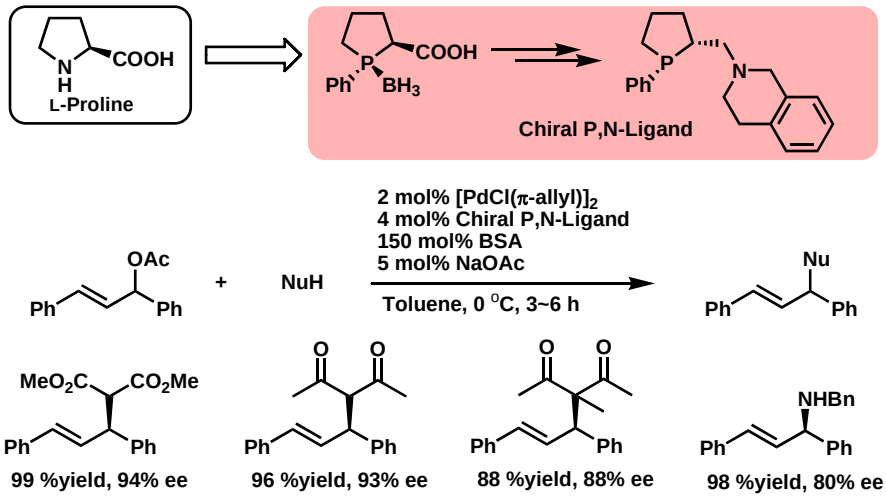


I)-6.　新規光学活性 *P*, *N*-配位子とそれを用いる不斉合成反応の開発

プロリンの類縁体であり、有効な不斉配位子となることが期待される光学活性*P*-プロリン（プロリンの窒素原子をリン原子に置換）の効率的合成法を確立した[92, 110)]。

本合成法は、フェニルホスホランボラン錯体から発生させたリチウムカルボアニオンの、炭酸ガスによるカルボキシル化に基づいている。このカルボアニオン中間体のX線結晶構造解析、^{6}Li-NMR分析などにより、反応の立体化学を明らかにすることができた。また、この*P*-プロリンより誘導した新規*P*, *N*-配位子を用いた触媒的不斉アリル位置換反応を試みた結果、高収率且つ高エナンチオ選択性をもって対応する生成物を得ることができた。

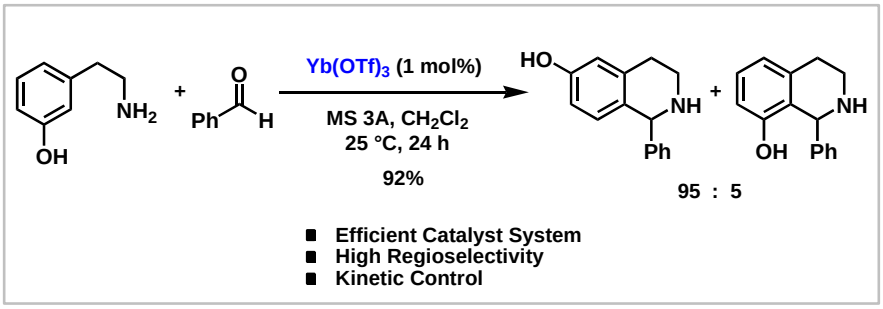
A New Chiral P,N-Ligand for Asmmetric Allylic Substitution Reactions



I)-7.　イッテルビウム触媒による Pictet-Spengler 反応

Pictet-Spengler反応は、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンやβ-カルボリン骨格の効率的な合成法として知られているが、加熱条件や過剰量のBrønsted酸を必要とするものや、反応の位置選択性が低いものなど、解決すべき問題を残している。我々は、モレキュラーシーブスの存在下で、Yb(OTf)$_3$触媒を用いると、Pictet-Spengler反応が温和な条件下かつ位置選択的に進行することを見出した[95]。また、本反応には逆反応が含まれず、速度論支配下にあることを明らかにした。

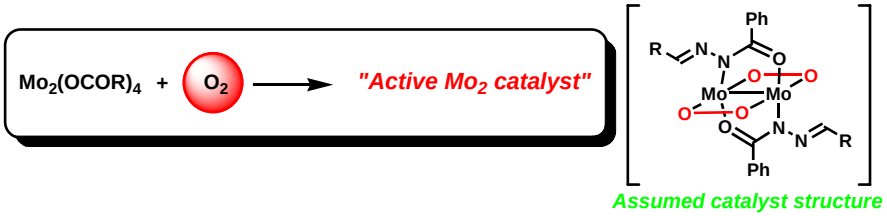
Yb(OTf)$_3$-Catalyzed Pictet-Spengler Reaction

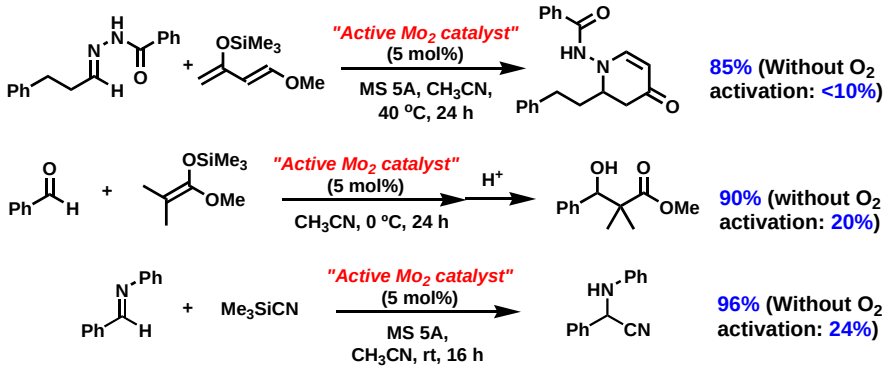


I)-8.　酸素活性化モリブデン触媒を用いる Lewis 酸触媒反応

Lewis酸は種々の有機合成反応を促進する有用な活性化剤の一つであるが、その活性を向上させる方法論は極めて限られていた。本研究では、モリブデンアセテートダイマーが酸素によって活性化され、ヒドラゾンとジエンとのアザDiels-Alder反応をはじめとする炭素-炭素結合形成反応を効率的に促進することを明らかにした[73]。通常酸素は金属触媒を不活性化するが、本触媒は酸素によって活性化されるLewis酸として極めて珍しい例であり、今後酸素処理がLewis酸活性化の新しい方法論になると考えられる。

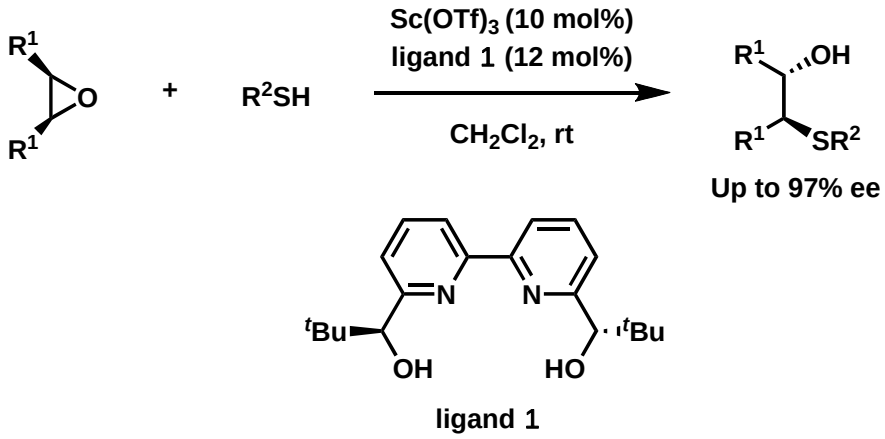
Oxygen Activated Molybdenum Dimer as a Lewis Acid





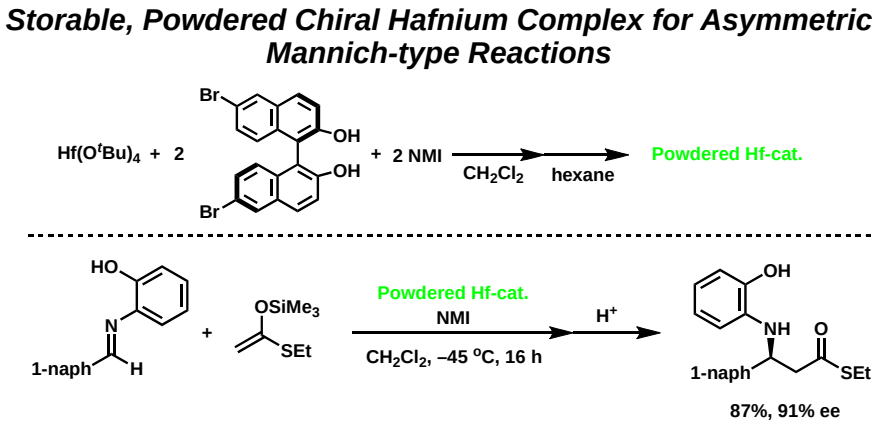
I)-9.　キラルスカンジウム触媒を用いる触媒的不斉エポキシド開環反応

メソエポキシドの不斉開環反応は、一度に２つの不斉点を導入できるため有用な反応であるが、チオールを求核剤として用いる反応はほとんど開発されていなかった。今回我々は、塩化メチレン中にて本反応が円滑に進行し、非常に高いエナンチオ選択性をもって対応する付加体が得られることを見いだした[50]。 興味深いことに当研究室で開発された水中での反応と比較すると、優位に有機溶媒中での反応が遅いことが分かり、現在その詳しい反応機構解明を行っている。



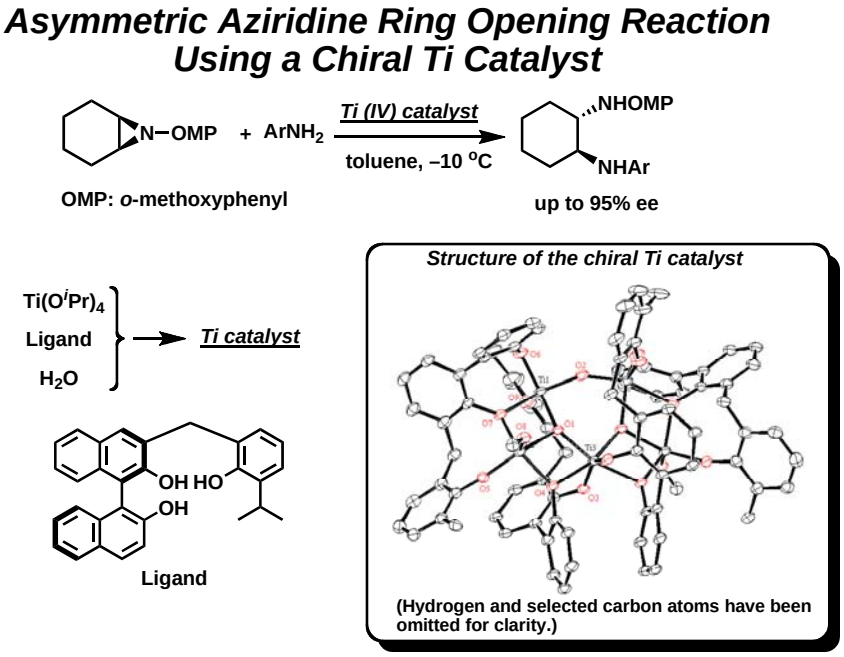
I)-10.　長期間保存可能なキラルハフニウム触媒の開発

本節 A)-1. で述べたジルコニウム触媒と同様に、ハフニウムアルコキシドより調製されるキラルハフニウム触媒も安定な粉末状触媒として単離できた。ハフニウムはジルコニウムに比べて湿気に対しより不安定であると考えられるが、本粉末状触媒も空気中で安定、取り扱いが容易であり、また不斉Mannich型反応において有効に機能して対応する付加体を高エナンチオ選択的与えた。また、その錯体の結晶はジルコニウム由来の錯体とほぼ同様の高次構造を取っていた[35]。



I)-11.　不斉チタン触媒を用いるメソアジリジンの不斉開環反応の検討

メソアジリジンの不斉開環反応は光学活性 1,2-ジアミンを合成する有用な反応である。先に述べたように不斉ニオブ触媒を用いた時に本反応が良好なエナンチオ選択性を持って進行することを明らかにしたが、さらなる選択性向上を目指して検討を行った結果、チタ



ンアルコキシドと不斉三座配位子および少量の水から調製される不斉チタン錯体が高いエナンチオ選択性を示すことが分かった[6)]。通常、チタン錯体はイミン等の活性な窒素原子を有する基質を用いる反応の触媒としては有効に機能しにくいことが知られているが、この触媒は本反応において良好な触媒回転を示すことが明らかになり、興味深い性質を有していることがわかった。

J）　燃料電池用触媒の開発

燃料電池用電極触媒の主流である白金は資源の枯渇が確実視されており、代替触媒の開発が急務である。本研究では、パラジウム、金などのクラスターをナノサイズで安定化する方法を確立し、主に合成反応の触媒として活用してきたが、一方で、安定なナノサイズの金を燃料電池用の触媒として活用することを計画した。すなわち、金ナノサイズクラスターのカソード電極触媒としての応用を目的として、厳密に制御された反応条件下でカーボンに担持した粒径分布の狭い金のナノサイズクラスター触媒(Au/C)を調製し、金クラスターのサイズと酸性媒体中での酸素の電気化学的還元活性との相関を検討した[3)]。回転リングディスク電極を用いた酸素還元のボルタモグラムから、金クラスラーが 10-15 nm以下の場合、サイズが小さいほど僅かな過電圧で酸素還元を生じた。現在、より高活性で安定な触媒を目指して検討中である。

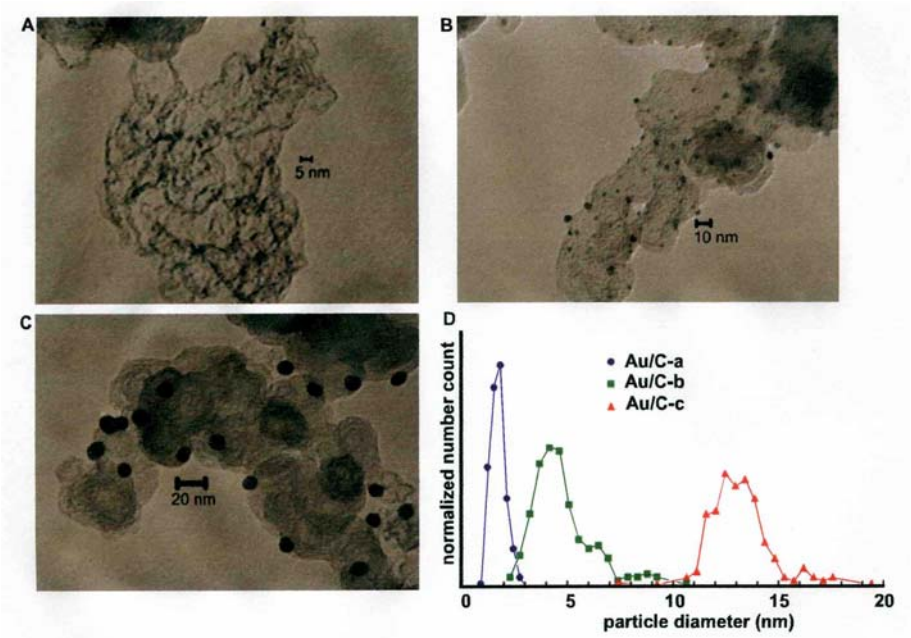


Fig. 1. TEM images of the Au/C catalysts used: (A) **Au/C-a**, (B) **Au/C-b**, (C) **Au/C-c**. (D) Particle size distributions of gold particles on the Au/C catalysts obtained from TEM measurements.

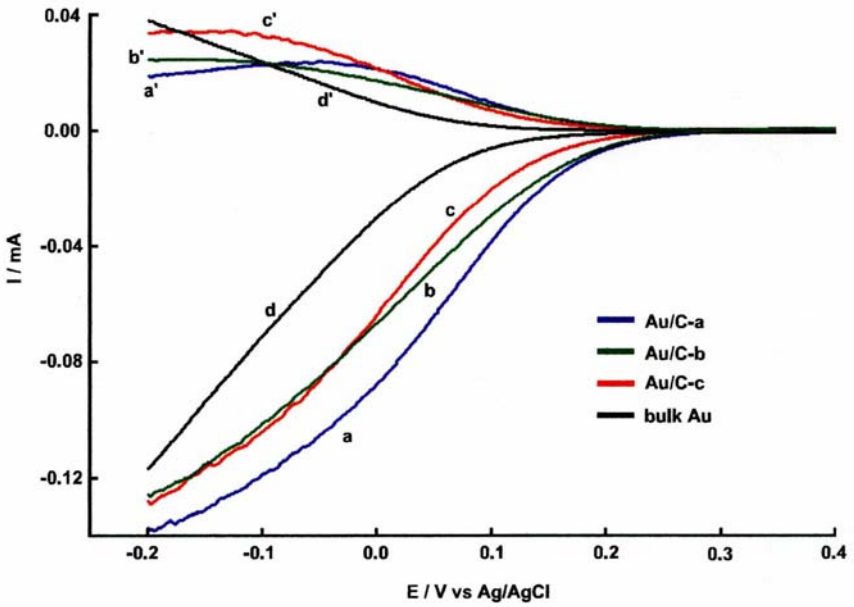


Fig. 7. RRDE voltammograms for the oxygen reduction in O_2-saturated 0.5 M H_2SO_4, at (a-c) the Au/C-modified GC electrodes and (d) bulk Au electrode at a rotation rate of 500 rpm. Curves a'-d' represent the corresponding Pt-ring currents (polarized at 1.0 V). For the Au/C-modified electrodes, loading of Au metal on a GC electrode was fixed at 0.45 μg/electrode. v = 10 mV/s^{-1}.

4-3-4　今後の研究展開・方向性

機能性物質グループでは、高効率・高選択的な合成反応を実現する反応場を高機能性反応場ととらえ、不斉合成反応を中心とした多くの新しい反応や触媒の開発を進めてきた。その結果、中性配位型触媒やユビキタス元素であるアルカリ土類金属を用いる不斉合成反応など、環境調和、省資源・省エネルギーに繋がる有機合成化学の新概念を開拓した。

一方、本プロジェクトにおける他のグループの成果を発展させ、化合物ライブラリー（水反応場の項で記載）の構築、燃料電池用触媒の開発など実用的な機能製材料の開発も実施した。

今後は本グループが開発した新反応や新触媒のさらなる発展と実用化を図ると共に、水反応場グループや固定化触媒グループで得られた知見と併せて、水中で機能する不斉合成用固定化触媒の開発など、より困難な課題に取り組む。

第５章　全体のまとめ

5-1　ERATO の５年間で得られた成果

水反応場グループでは、**完全水中**における高効率的なルイス酸触媒反応として不斉 Mannich 型反応、不斉ヒドロキシメチル化反応、メソエポキシドの不斉開環反応などを開発した。これらの成果は、水中における有効な疎水場と高度な不斉反応場の構築により、水に安定なルイス酸だけでなく不安定なルイス酸を用いても、また、疎水性基質のみならずホルマリンのような親水性基質を用いた場合でも、完全水中で高収率・高立体選択的な触媒反応が可能であることを示した。

また、水中でのみ得られる反応性、選択性の発現を明らかにし、従来の有機化学＝有機溶媒中での有機化学に対する、「水中での有機化学」という、これまでにない新しい分野の可能性を示すことができた。

本成果は、**反応溶媒として水を用いる環境調和型化学プロセスの構築**の端緒を開くと同時に、**水中の有機合成化学**という有機化学における新分野を開拓するものである。

固定化触媒グループは、マイクロカプセル化触媒から架橋構造を有する**高分子カルセランド型触媒**へと発展させた。モノマーの構造と組成の最適化やリン配位子など官能基の導入により担体高分子の二次構造を工夫し、さらに三次構造としてポリマーミセルを形成させることでより精密な反応場を構築した。その結果、パラジウム、白金、ルテニウム、オスミウム等の金属を担持し、高活性で金属の漏出が無く、回収再使用可能な種々の高分子固定化触媒とそれを用いる合成反応を開発した。

プロジェクト後半では**高分子カルセランド型金触媒**を中心に工業的に重要なアルコールの酸化反応を検討し、酸化剤として酸素分子を使用し副生物は水だけというグリーンケミストリーの観点から理想的なシステムを構築した。

一方、当プロジェクトで新規に開発した**ポリシラン担持パラジウム触媒**は、フローシステムを用いた水素化反応における有用性が検証できた。触媒の大量調整が容易であること、従来システムに比べ低環境負荷、省資源、省エネルギー型のプロセスが期待できることから既に実用化検討段階に入り、２～３年後のプラントでの生産開始を目指している。

さらに、これらの新規触媒を**キャピラリー型マイクロリアクター**に活用したところ、水素化反応に於いて反応時間の大幅な短縮と簡便な積層化が実現した。本技術は種々の反応に応用可能であり、多品種少量生産プロセスとして有望である。

以上のように、本プロジェクトで開発された高分子固定化触媒技術は、化学プロセスにおける**固定化触媒のルネッサンス**を告げるものと言える。

機能性物質グループでは、高効率・高選択的な合成反応を実現する反応場を高機能性反応場ととらえ、不斉合成反応を中心に多くの新反応や新触媒を開発した。中でも、**中性配**

位型有機触媒や**ユビキタス元素であるアルカリ土類金属を用いる不斉合成反応**は、有機合成化学の新概念を提唱するものであり、加えて、環境調和、省資源・省エネルギー型化学プロセスの開発に繋がるものである。

5-2　今後の展開

水を溶媒とする合成反応は、異なるタイプの反応、有機溶媒中では困難な反応の完全水中による実現を目指す。また、当プロジェクトの固定化触媒・機能性物質グループの知見を取り入れ、固定化触媒を用いる完全水中での不斉合成反応の開発を進める。さらに、これらの成果のプロセス化を指向した、固定化触媒を用いる連続流水系での合成反応の開発に着手する。

高分子固定化触媒は、新たな金属の担持および反応への展開を図ると共に、実用化を目指した開発を行う。

また、高分子カルセランド型金触媒、ポリシラン担持パラジウム触媒のいずれも水中での反応に有効である。今後は水反応場・機能性物質グループの知見を取り入れ、これらの触媒の反応場をより精密にデザインして、固定化触媒を用いる完全水中での高効率・高立体選択的な反応の実現を目指す。

さらに、高分子固定化触媒の知見を活かし、白金以外の金属による燃料電池用触媒など次世代エネルギー技術に繋がる機能性物質の開発を目指す。

水反応場の成果は、従来の有機溶媒中の有機化学に対して、「水中の有機化学」という新分野を開いた。また、機能性物質グループが開発した触媒反応の中には、α-選択的なアリル化反応などこれまでの有機化学の常識を覆す成果が含まれている。これらの成果は最先端の研究として著名な学術誌に多数掲載されたが、近い将来、基礎レベルの有機化学として教科書でも扱われるかもしれない。

固定化触媒の分野は産業と密接に結びついていることから、開発された高分子固定化触媒の多くが権利化或いはライセンシングされた。高分子固定化オスミウム触媒は試薬として広く用いられており、スカンジウム、パラジウム、白金、金などを固定した高分子固定化触媒も市販されている。これらの触媒のプロセスへの展開が期待される。

優れた固定化触媒はグリーンケミストリーの要としてその開発が急務である。当プロジェクトで開発された高分子固定化触媒もその実用化を加速させるために、平成２０年度より経済産業省の「グリーン・サステイナブルケミカルプロセス基盤技術開発プロジェクト」の支援を受け、和光純薬工業株式会社及び日光ケミカルズ株式会社と共同開発を開始した。

また、水中での有機合成反応の成果を活用した技術の開発を目的として、上記プロジェクトの支援を受け、昭和電工株式会社と共同研究を開始した。（以下にテーマを記載）

和光純薬工業株式会社：「グリーンプロセスのための高分子固定化金属触媒試薬の開発」
日光ケミカルズ株式会社：「固定化触媒を活用する革新的水素化反応システム開発」
昭和電工株式会社：「アクア触媒を用いた希薄有機化合物水溶液から有機物を回収する方法の研究開発」

5-3　「戦略目標」に対する自己評価

プロジェクトの戦略目標である「環境負荷を最大限に低減する環境保全・エネルギー高度利用の実現のためのナノ材料・システムの創製」のうち、「環境保全実現のためのナノ材料・システムの創製」については、高機能性高分子固定化触媒及び完全水中での有機合成反応の開発により十分な成果が得られたと考えている。また、「エネルギー高度利用の実現のためのナノ材料・システムの創製」についても、水中反応及び高機能性触媒による省エネルギー型プロセスの構築を可能にした点で、充分な成果が得られたと考えている。

5-4　総括によるプロジェクトの自己評価

当初の目的がほとんど達成され、その点では十分な成果が得られたものと考えられる。特に、本研究期間中に本研究を基盤とした実用化研究がスタートした点は、産業・社会的側面からも評価されよう。また、アリルホウ素試薬のα付加など、これまでの有機化学の教科書を書き換えるような成果が挙がった点で、本研究の学術的・科学的意義も大きいと考える。

第７章　成果リスト

7-1　論 文

［2009］

1. Alkali Earth Metal-Catalyzed Addition Reactions of Sulfonylimidates with Imines, H. V. Nguyen, R. Matsubara, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.***, in press.
2. Palladium-Catalyzed Allylic Amination Using Aqueous Ammonia for the Synthesis of Primary Amines, T. Nagano, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.***, in press.
3. Particle size effects of gold on the kinetics of the oxygen reduction at chemically prepared Au/Catalysts, T. Inasaki, S. Kobayashi, ***Electorchim. Acta,*** in press.
4. Catalytic Use of Strontium Hexamethyldisilazide in the Asymmetric Michael Addition of a Malonate to Chalcone Derivatives, S. Kobayashi, M. Yamaguchi, M. Agostinho, U. Schneider, ***Chem. Lett.,*** in press.
5. Nazarov-type Teactions in Water, M. Kokubo, S. Kobayashi, ***Chem. Asian J.,*** in press.
6. Titanium(IV)/Tridentate BINOL Derivative as Catalyst for *meso*-Aziridine Ring-Opening Reactions: High Enantioselectivity, Strong Positive Non-Linear Effect and Structural Characterization, R. Yu, Y. Yamashita, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,*** **351**, 157-162 (2009).

［2008］

7. Catalytic Direct-type Substitution Reaction of α-alkyl Enolates: A Pd/Brønsted Base-catalysed Approach to the Decarboxylative Allylation of Sulfonylimidates, S. B. J. Kan, R. Matsubara, F. Berthiol, S. Kobayashi, ***Chem. Commun.,*** **2008**, 6354-6356.
8. Catalytic Use of Indium(0) for Carbon-Carbon Bond Transformations in Water: General Catalytic Allylations of Ketones with Allylboronates, U. Schneider, M.Ueno, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,*** **130**, 13824-13825 (2008).
9. DBU-Catalyzed Addition Reactions of Sulfonylimidates, R. Matsubara, S. Kobayashi, ***Synthesis***, **2008**, 3009-3011.
10. Iron Catalyst for Oxidation in Water : Surfactant-type Iron Complex-Catalyzed Mild and Efficient Oxidation of Aryl Alkanes Using Aqueous TBHP as Oxidant in Water, T. Nagano, S. Kobayashi, ***Chem. Lett.***, **37**, 1042-1043(2008).
11. Aerobic Oxidation of Alcoholes under Mild Conditions Catalyzed by Novel Polymer-Incarcerated, Carbon-Stabilized Gold Nanoclusters, C. Lucchesi, T. Inasaki, H. Miyamura, R. Matsubara, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,*** **350**, 1996-2000(2008).

12. Aerobic Oxidation of Hydroquinones and Their Derivatives Catalyzed by Polymer-Incarcerated Platinum Catalysis, H. Miyamura, M. Shiramizu, R. Matsubara, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,* 47**, 8093-8095(2008).
13. Development of Catalytic Asymmetric 1,4-Addition and [3+2] Cycloaddition Reactions Using Chiral Calcium Complexes, T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,* 130**, 13321-13332(2008).
14. Lewis Acid Catalysis in Water with a Hydrophilic Substrate : Scandium-Catalyzed Hydroxymethylation with Aqueous Formaldehyde in Water, M. Kokubo, C. Ogawa, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,* 47**, 6909-6911(2008).
15. The Fluorenone Imines of Glycine Esters and Their Phosphonic Acid Analogues, S. Kobayashi, R. Yazaki, K. Seki, Y.Yamashita, ***Angew. Chem. Int. Ed.,* 47**, 5613-5615 (2008).
16. Indium(Ⅰ) Iodide-Catalyzed Regio- and Diastereoselective Formal α-Addition of an α-Methylallylboronate to *N*-Acylhydrazones, S. Kobayashi, H. Konishi, U. Schneider, ***Chem. Commun.,* 2008**, 2313-2315.
17. Novel Gold (Ⅲ) Polymer-Supported Catalyst for Indole Library Synthesis, Y. Miyazaki, S. Kobayashi, ***J. Combi. Chem.,* 10**, 355-357 (2008).
18. Scandium (Ⅲ) Fluoride as a Novel Catalyst for Hydroxymethylation of Dimethylsilyl Enolates in Aqueous Media, M. Kokubo, S. Kobayashi, ***Synlett,* 2008**, 1562-1564.
19. Gold-platinum Bimetallic Clusters for Aerobic Oxidation of Alcohols under Ambient Conditions, H. Miyamura, R. Matsubara, S.Kobayashi, ***Chem. Commun.,* 2008**, 2031-2033.
20. Niobium-catalyzed Highly Enantioselective Aza-Diels-Alder Reactions, V. Jurčík, K. Arai, M. M. Salter, Y. Yamashita, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,* 350**, 647-651 (2008).
21. Polymer Incarcerated Gold Catalyzed Aerobic Oxidation of Hydroquinones and Their Derivatives, H. Miyamura, M. Shiramizu, R. Matsubara, S. Kobayashi, ***Chem. Lett.,* 37**, 360-361 (2008).
22. Calcium-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective 1,4-Addition of Glycine Derivatives to α,β-Unsaturated Esters, S. Kobayashi, T. Tsubogo, S. Saito, Y. Yamashita, ***Org. Lett.,* 10**, 807-809 (2008).
23. Zn-Catalyzed Asymmetric Allylation for the Synthesis of Optically Active Allylglycine Derivatives. Regio- and Stereoselective Formal α-Addition of Allylboronates to Hydrazono Esters, M. Fujita, T. Nagano, U. Schneider, T. Hamada, C. Ogawa, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,* 130**, 2914-2915 (2008).
24. Strontium-Catalyzed Highly Enantioselective Michael Additions of Malonates to Enones, M. Agostinho, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,* 130**, 2430-2431 (2008).

25. Development of General Catalytic Allylation of Acylhydrazones with Pinacolyl Allylboronate Using an Indium(I) Catalyst, U. Schneider, I.-H. Chen, S. Kobayashi, ***Org. Lett.,*** **10**, 737-740 (2008).
26. Recent Advances in Immobilized Metal Catalysts for Environmentally Benign Oxidation of Alcohols, T. Matsumoto, M. Ueno, N. Wang, S. Kobayashi, ***Chem. Asian J.,*** **3**, 196-214 (2008).
27. Development of Microchannel Reactors Using Polysilane-Supported Palladium Catalytic Systems in Capillaries, M. Ueno, T. Suzuki, T. Naito, H. Oyamada, S. Kobayashi, ***Chem. Comm***., **2008**, 1647-1649.
28. Development of Polysilane-supported Palladium/Alumina Hybrid Catalysts and Their Application to Hydrogenation, H. Oyamada, T. Naito, S. Miyamoto, R. Akiyama, H. Hagio, S. Kobayashi, ***Org. Biomol. Chem.,*** **6**, 61-65 (2008).
29. Immobilization of Ruthenium in Organic-Inorganic Hybrid Copolymers: A Reusable Heterogeneous Catalyst for Oxidation of Alcohols with Molecular Oxygen, T. Matsumoto, M. Ueno, N. Wang, S. Kobayashi, ***Chem. Asian J.,*** **3**, 239-243 (2008).
30. Sulfonylimidates as Nucleophiles in Catalytic Addition Reactions, R. Matsubara, F. Berthiol, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,*** **130**, 1804-1805 (2008).
31. Heterochiral Triangulo Nickel Complex as Evidence of Large Positive Nonlinear Effect in Catalysis, J. S. Fossey, R. Matsubara, H. Kiyohara, S. Kobayashi, ***Inorg. Chem.,*** **47**,781-783 (2008).
32. Enamides and Enecarbamates as Nucleophiles in Stereoselective C-C and C-N Bond-Forming Reactions, R. Matsubara, S. Kobayashi, ***Acc. Chem. Res.,*** **41**, 292-301 (2008).

［2007］

33. Polymer-Incarcerated Palladium with Active Phosphine as Recoverable and Reusable Pd Catalyst for the Amination of Aryl Chlorides, T. Inasaki, M. Ueno, S. Miyamoto, S. Kobayashi, ***Synlett,*** **2007**, 3209-3213.
34. Catalytic Asymmetric Michael Reactions with Enamides as Nucleophiles, F. Berthiol, R. Matsubara, N. Kawai, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,*** **119**, 7949-7951 (2007)
35. An Air-stable Chiral Hf-based Catalyst for Asymmetric Mannich-type Reactions, S. Kobayashi, R. Yazaki, K. Seki, M. Ueno, ***Tetrahedron,*** **63**, 8425-8429 (2007).
36. Catalytic Activation of Pinacolyl Allylboronate with Indium (I): Development of a General Catalytic Allylboration of Ketones, U. Schneider, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,*** **46**, 5909-5912 (2007).

37. Preparation of Phosphinated Polymer-Incarcerated Palladium and Its Application to C-N and C-C Bond-Forming Reactions, R. Nishio, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Chem. Asian J.,*** **2**, 983-995 (2007).
38. The Development of Scalemic Multidentate Niobium Complexes as Catalysts for the Highly Stereoselective Ring Opening of *meso*-Epoxides and *meso*-Aziridines, K. Arai, S. Lucarini, M. M. Salter, K. Ohta, Y. Yamashita, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,*** **129**, 8103-8111 (2007).
39. Chiral Calcium Complexes as Brønsted Base Catalysts for Asymmetric Addition of α-Amino Acid Derivatives to α,β-Unsaturated Carbonyl Compounds, S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,*** **129**, 5364-5365 (2007).
40. Storable, Powdered Chiral Zirconium Complex for Asymmetric Aldol and Hetero Diels-Alder Reactions, K. Seki, M. Ueno, S. Kobayashi, ***Org. Biomol. Chem.,*** **5**, 1347-1350 (2007).
41. Aerobic Oxidation of Alcohols at Room Temperature and Atmospheric Conditions Catalyzed by Reusable Gold Nanoclusters Stabilized by the Benzene Rings of Polystyrene Derivatives, H. Miyamura, R. Matsubara, Y. Miyazaki, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,*** **46**, 4151-4154 (2007).
42. Scandium-Catalyzed Ring-Opening Desymmetrization of *meso*-Epoxides, C. Ogawa, N. Wang, M. Boudou, S. Azoulay, K. Manabe, S. Kobayashi, ***Heterocycles,*** **72**, 589-598 (2007).
43. Direct-type Catalytic Mannich Reactions of Amides with Imines, S. Satio, T. Tsubogo, S. Kobayashi, ***Chem. Commun.,*** **2007**, 1236-1237.
44. Enesulfonamides as Nucleophiles in Catalytic Asymmetric Reactions, R. Matsubara, T. Doko, R. Uetake, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,*** **46**, 3047-3050 (2007).
45. Polymer Incarcerated Ruthenium Catalyst for Oxidation of Alcohols with Molecular Oxygen, T. Matsumoto, M. Ueno, J. Kobayashi, H. Miyamura, Y. Mori, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,*** **349**, 531-534 (2007).
46. Iron-Catalyzed Direct-type Hydroxymethylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds in Water, C. Ogawa, S. Kobayashi, ***Chem. Lett.,*** **2007**, 56-57.
47. Surfactant-Type Brønsted Acid Catalyzed Dehydrative Nucleophilic Substitutions of Alcohols in Water, S. Shirakawa, S. Kobayashi, ***Org. Lett.,*** **9**, 311-314 (2007).
48. Silica-Supported Sodium Sulfonate with Ionic Liquid: A Neutral Catalyst System for Michael Reactions of Indoles in Water, Y. Gu, C. Ogawa, S. Kobayashi, ***Org. Lett.,*** **9**, 175-178 (2007).
49. Enantioselective Desymmetrization of *meso* Epoxides with Anilines Catalyzed by a Niobium Complex of a Chiral Multidentate Binol Derivative, K. Arai, M. M. Salter, Y. Yamashita, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,*** **46**, 955-957 (2007).

50. Chiral Scandium-catalyzed Highly Stereoselective Ring-opening of *meso*-Epoxides with Thiols, C. Ogawa, N. Wang, S. Kobayashi, ***Chem. Lett.,* 2007**, 34-35.
51. Asymmetric Catalysis in Aqueous Media, S. Kobayashi, *Pure. Appl. Chem*., **79**, 235-245(2007).
52. Toward the Total Synthesis of Onchidin, a Cytotoxic Cyclic Depsipeptide from a Mollusc, S. Kobayashi, J. Kobayashi, R. Yazaki, M. Ueno, ***Chem. Asian J.,* 2**, 135-144 (2007).

［2006］

53. Catalytic Asymmetric Animation of Enecarbamates, R. Matsubara, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,* 45**, 7993-7995 (2006).
54. High Turnover Frequency Observed in Catalytic Enantioselective Additions of Enecarbamates and Enamides to Iminophosphonates, H. Kiyohara, R. Matsubara, S. Kobayashi, ***Org. Lett.,* 8**, 5333-5335 (2006).
55. Enecarbamates as Imine Surrogates: Nucleophilic Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Enecarbamates, S. Kobayashi, T. Gustafsson, Y. Shimizu, H. Kiyohara, R. Matsubara, ***Org. Lett.,* 8**, 4923-4925 (2006).
56. Novel Hydrophobic Brønsted Acidic Ionic-liquids as Efficient and Reusable Catalysts for Organic Reactions in Water, Y. Gu, C. Ogawa, S. Kobayashi, ***Chem. Lett.,* 35**, 1176-1177 (2006).
57. Carboxylic Acid-Catalyzed Three-Component Aza-Friedel-Crafts Reactions in Water for the Synthesis of 3-Substituted Indoles, S. Shirakawa, S. Kobayashi, ***Org. Lett.,* 8**, 4939-4942 (2006).
58. Chiral Scandium-Catalysed Enantioselective Ring-Opening of *meso*-Epoxides with *N*-Heterocycle, Alcohol and Thiol Derivatives in Water, M. Boudou, C. Ogawa, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,* 348**, 2585-2589 (2006).
59. A Heterogeneous Silica-Supported Scandium/Ionic Liquid Catalyst System for Organic Reactions in Water, Y. Gu, C. Ogawa, J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,* 45**, 7217-7220 (2006).
60. Novel Immobilization Method of Enzymes Using a Hydrophilic Polymer Support, J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, ***Chem. Commun.,* 2006**, 4227-4229.
61. Enantioselective Transfer Aminoallylation: Synthesis of Optically Active Homoallylic Primary Amines, M. Sugiura, C. Mori, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,* 128**, 11038-11039 (2006).
62. Polysilane-Supported Pd and Pt Nanoparticles as Efficient Catalysts for Organic Synthesis, H. Oyamada, R. Akiyama, H. Hagio, T. Naito, S. Kobayashi, ***Chem. Commun.,* 2006**, 4297-4299.

63. Immobilization of Osmium Catalysts for Asymmetric Dihydroxylation of Olefins, S. Kobayashi, M. Sugiura, ***Adv. Synth. Catal.,*** **348**, 1496-1504 (2006).
64. Direct-type Catalytic Three-Component Mannich Reactions Leading to an Efficient Synthesis of α,β-Diamino Acid Derivatives, M. M. Salter, J. Kobayashi, Y. Shimizu, S. Kobayashi, ***Org. Lett.,*** **8**, 3533-3536 (2006).
65. Remarkably Stable Chiral Zirconium Complexes for Asymmetric Mannich-type Reactions, K. Saruhashi, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,*** **128**, 11232-11235 (2006).
66. A 100 Gram-Scale Production of a Key Building Block of Antibacterial Vancomycin: The Use of an Air-Stable Chiral Zirconium Catalyst and Complete Recovery of a Silicon Source in Catalytic Asymmetric Mukaiyama Aldol Reaction, T. Isoda, R. Akiyama, H. Oyamada, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,*** **348**, 1813-1817 (2006).
67. Practical Access to the Polymer Incarcerated Platinum (PI Pt) Catalyst and Its Application to Hydrogenation, Y. Miyazaki, H. Hagio, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Org. Biomol. Chem.,*** **4**, 2529-2531 (2006).
68. Chiral Scandium Catalyzed for Enantioselective Michael Reactions of β-Ketoesters, C. Ogawa, K. Kizu, H. Shimizu, M. Takeuchi, S. Kobayashi, ***Chem. Asian J.,*** **1**, 121-124 (2006).
69. New Entries to Water-Compatible Lewis Acids, S. Kobayashi, C. Ogawa, ***Chem. Eur. J.,*** **12**, 5954 - 5960 (2006).
70. Highly *anti*-Selective Catalytic Aldol Reactions of Amides with Aldehydes, S. Saito, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,*** **128**, 8704-8705 (2006).
71. Ag(I) Catalyzed Michael Additions of β-Ketoesters to Nitroalkenes in Water: Remarkable Effect of Water as a Reaction Medium on Reaction Rates, S. Shirakawa, S. Kobayashi, ***Synlett,*** **2006**, 1410-1412.
72. Synthesis of Acridone Derivatives Using Polymer-Supported Palladium and Scandium Catalysts, R. Nishio, S. Wessely, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***J. Combi. Chem.,*** **8**, 459-461 (2006).
73. With Molecular-Oxygen-Activated Lewis Acids: Dinuclear Molybdenum Complexes for Aza-Diels-Alder Reactions of Acyl Hydrazones, Y. Yamashita, M. M. Salter, K. Aoyama, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,*** **45**, 3816-3819 (2006).
74. Catalytic Enantioselective and Diastereoselective Addition of Aldehyde-Derived Enecarbamates to α-Oxo Aldehydes, R. Matsubara, N. Kawai, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,*** **45**, 3814-3816 (2006).
75. Multiphase Organic Synthesis in Microchannel Reactors, J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, ***Chem. Asian J.,*** **1**, 22-35 (2006).

76. Semi-hydrogenation of Alkynes Using Phosphinated Polymer Incarcerated (PI) Palladium Catalysts, R. Nishio, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Org. Biomol. Chem.,*** **4**, 992-995 (2006).
77. Enantiomerically Enriched Allylglycine Derivatives Through the Catalytic Asymmetric Allylation of Iminoesters and Iminophosphonates with Allylsilanes, H. Kiyohara, Y. Nakamura, R. Matsubara, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,*** **45**, 1615-1617 (2006).
78. Dehydrative Glycosylation in Water Using a Brønsted Acid–Surfactant-Combined Catalyst, N. Aoyama, S. Kobayashi, ***Chem. Lett.,*** **35**, 238-239 (2006).
79. Highly Selective Preparation of Allenic and Homopropargylic Hydrazides through Regiospecific Addition of Propargyltrichlorosilane and Allenyltrichlorosilane to Various Types of *N*-Acylhydrazones, U. Schneider, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,*** **348**, 323-329 (2006).
80. Practical Preparation Method of Polymer Incarcerated (PI) Palladium Catalysts Using Pd(II) Salts, H. Hagio, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Org. Lett.,*** **8**, 375-378 (2006).
81. Catalytic Asymmetric Mannich-type Reactions Activated by ZnF_2–Chiral Diamine in Aqueous Media, T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, ***Chem. Eur. J.,*** **12**, 1205-1215 (2006).
82. Highly Selective Formation of Propargyl- and Allenyltrichlorosilanes and Their Regiospecific Addition to Various Types of Aldehydes: Preparation of Both Allenic and Homopropargylic Alcohols, U. Schneider, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Tetrahedron,*** **62**, 496-502 (2006).

[2005]

83. Bismuth Triflate-Chiral Bipyridine Complex Catalyzed Asymmetric Ring Opening Reactions of *meso*-Epoxide in Water, C. Ogawa, S. Azoulay, S. Kobayashi, ***Heterocycles,*** **66**, 201-206 (2005).
84. Several Reactions of Tantalum-Imine Complexes with Isocyanates, a Hydrazone, and Imides, H. Shimizu, M. Ohsumi, S. Kobayashi, ***Arkivoc,*** **6**, 480-494 (2005).
85. Bismuth Triflate-Chiral Bipyridine Complexes as Water-Compatible Chiral Lewis Acids, S. Kobayashi, T. Ogino, H. Shimizu, S. Ishikawa, T. Hamada, K. Manabe, ***Org. Lett.,*** **7,** 4729-4731 (2005).
86. Polymer-micelle Incarcerated Ruthenium Catalysts for Oxidation of Alcohols and Sulfides, H. Miyamura, R. Akiyama, T. Ishida, R. Matsubara, M. Takeuchi, S. Kobayashi, ***Tetrahedron,*** **61**, 12177-12185 (2005).
87. Cyanatiion of *N*-Acylhydrazones with Trimethylsilyl Cyanide Promoted by a Brønsted Base and a Lewis Acid, H.Konishi, C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,*** **347,** 1899-1903(2005).

88. Triphase Hydrogenation Reactions Utilizing Palladium-Immobilized Capillary Column Reactors and a Demonstration of Suitability for Large Scale Synthesis, J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,* 347**, 1889-1892 (2005).
89. Catalytic Asymmetric Ring Opening of *meso*-Epoxides with Aromatic Amines in Water, S. Azoulay, K. Manabe, S. Kobayashi, ***Org. Lett.,* 7**, 4593-4595 (2005).
90. Novel Polymer Incarcerated Palladium with Phosphinated Polymers: Active Catalyst for Suzuki-Miyaura Coupling without External Phosphines, R. Nishio, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Org. Lett.,* 7,** 4831-4834 (2005).
91. Convenient Synthesis of α-Amino Amides Using Low-Valent Tantalum Prepared from $TaCl_5$ and Zn, H. Shimizu, S. Kobayashi, ***Tetrahedron Lett.,* 46**, 7593-7595 (2005).
92. A New Chiral P,N-Ligand Derived from 1-Phenylphospholane-2-carboxylic Acid (Phenyl-P-proline) for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions, X-M. Sun, M. Koizumi, K. Manabe, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,* 347**, 1893-1898 (2005).
93. Chiral Zirconium Catalysts Using Multidentate BINOL Derivatives for Catalytic Enantioselective Mannich-Type Reactions; Ligand Optimization and Approaches to Elucidation of the Catalyst Structure, Y. Ihori, Y. Yamashita, H. Ishitani, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,* 127**, 15528-15535 (2005).
94. Polymer–Micelle Incarcerated Scandium as a Polymer-Supported Catalyst for High-Throughput Organic Synthesis, M. Takeuchi, R. Akiyama, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,* 127**, 13096-13097 (2005).
95. Catalytic Pictet–Spengler Reactions Using $Yb(OTf)_3$, K. Manabe, D. Nobutou, S. Kobayashi, ***Bioorg. Med. Chem.,* 13**, 5154-5158 (2005).
96. Highly Active, Immobilized Ruthenium Catalysts for Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones. Preparation and Use in Both Batch and Flow Systems, S. Kobayashi, H. Miyamura, R. Akiyama, T. Ishida, ***J. Am. Chem. Soc.,* 127**, 9251-9254 (2005).
97. A C_2-Symmetric Nickel Diamine Complex as an Asymmetric Catalyst for Enecarbamate Additions to Butane-2,3-dione, J. S. Fossey, R. Matsubara, P. Vital, S. Kobayashi, ***Org. Biomol. Chem.,* 3**, 2910-2913 (2005).
98. Cross–Coupling Reactions of Allylic Alcohols in Water, K. Manabe, K. Nakada, N. Aoyama, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.,* 347**, 1499-1503 (2005).
99. *N*-Acylhydrazones as Versatile Electrophiles for the Synthesis of Nitrogen-containing Compounds, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,* 44**, 5176-5186 (2005).
100. New Efficient Method for the Synthesis of Chiral 2,2'-Bipyridyl Ligands, S. Ishikawa, T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, ***Synthesis,* 13**, 2176-2182 (2005).

101. Hydrogenation Reactions Using $scCO_2$ as a Solvent in Microchannel Reactors, J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, ***Chem. Commun.*, 2005**, 2567-2568.
102. A Novel Microencapsulated Osmium Catalyst Using Cross-Linked Polystyrene as an Efficient Catalyst for Asymmetric Dihydroxylation of Olefins in Water, T. Ishida, R. Akiyama, S. Kobayashi, ***Adv. Synth. Catal.*, 347**, 1189-1192 (2005).
103. Catalytic Asymmetric Aza Diels–Alder Reactions of Hydrazones Using a Chiral Zirconium Catalyst, Y. Yamashita, Y. Mizuki, S. Kobayashi, ***Tetrahedron Lett.*, 46**, 1803-1806 (2005).
104. Immobilization of a Platinum Catalyst Using the Polymer Incarceration (PI) Method and Application to Catalytic Reactions, H. Hagio, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Synlett*, 2005**, 813-816.
105. Direct Synthesis of Unprotected α-Amino Acids via Allylation of Hydroxyglycine, M. Sugiura, C. Mori, K. Hirano, S. Kobayashi, ***Can. J. Chem.*, 83**, 937-942 (2005).
106. Direct Addition of Glycine Derivatives to Enamines, J. Kobayashi, Y. Yamashita, S. Kobayashi, ***Chem. Lett.*, 34**, 268-269 (2005).
107. α-Aminoallylation of Aldehydes in Aqueous Ammonia, S. Kobayashi, K. Hirano, M. Sugiura, ***Chem. Commun.*, 2005**, 104-106.
108. A Novel Dinuclear Chiral Niobium Complex for Lewis Acid Catalyzed Enanioselective Reactions; Design of a Tridentate Ligand and Elucidation of the Catalyst Structure, S. Kobayashi, K. Arai, H. Shimizu, Y. Ihori, H. Ishitani, Y. Yamashita, ***Angew. Chem. Int. Ed.*, 44**, 761-764 (2005).
109. Formation of Nanoarchitectures Including Subnanometer Palladium Clusters and Their Use as Highly Active Catalysts, K. Okamoto, R. Akiyama. H. Yoshida, T. Yoshida, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.*, 127**, 2125-2135 (2005).
110. Synthesis of a New Chiral Source, (1*R*,2*S*)-1-Phenylphospholane-2-carboxylic Acid, via a Key Intermediate α-Phenylphospholanyllithium Borane Complex: Configurational Stability and X-ray Crystal Structure of an α-Monophosphinoalkyllithium Borane Complex, X.-M. Sun, K. Manabe, W. W.-L. Lam, N. Shiraishi, J. Kobayashi, M. Shiro, H. Utsumi, S. Kobayashi, ***Chem. Eur. J.*, 11**, 361-368 (2005).

［2004］

111. Stereospecific, Enantioselective Allylation of α-Hydrazono Esters Using Allyltrichlorosilanes with BINAP Dioxides as Neutral-Coordinate Organocatalysts, C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.*, 43**, 6491-6493 (2004).
112. Catalytic Asymmetric Hydroxymethylation of Silicon Enolates Using an Aqueous Solution of Formaldehyde with a Chiral Scandium Complex, S. Ishikawa, T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.*, 126**, 12236-12237 (2004).

113. Highly Diastereo- and Enantioselective Reactions of Enecarbamates with an Aldehyde, R. Matsubara, P. Vital, Y. Nakamura, H. Kiyohara, S. Kobayashi, ***Tetrahedron,* 60**, 9769-9784 (2004).
114. Efficient Synthesis of *N*-Acyl-α-Amino Acids via Polymer Incarcerated Palladium-Catalyzed Amidocarbonylation, R. Akiyama, T. Sagae, M. Sugiura, S. Kobayashi, ***J. Organomet. Chem.,* 689**, 3806-3809 (2004).
115. Neutral Coordinate-Organocatalysts in Organic Synthesis: Allylation of Acylhydrazones with Allyltrichlorosilanes, S. Kobayashi, M. Sugiura, C. Ogawa, ***Adv. Synth. Catal.,* 346**, 1023-1034 (2004).
116. Zirconium-Catalyzed Enantioselective [3+2] Cycloaddition of Hydrazones to Olefins Leading to Optically Active Pyrazolidine, Pyrazoline, and 1,3-Diamine Derivatives, Y. Yamashita, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,* 126**, 11279-11282 (2004).
117. Catalytic Enantio- and Diastereoselective Aldol Reactions of Glycine-Derived Silicon Enolate with Aldehydes: An Efficient Approach to the Asymmetric Synthesis of *Anti*-β-Hydroxy-α-Amino Acid Derivatives, J. Kobayashi, M. Nakamura, Y. Mori, Y. Yamashita, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,* 126**, 9192-9193 (2004).
118. Hydrophobic Polymer-Supported Scandium Catalyst for Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions in Water, S. Iimura, K. Manabe, S. Kobayashi, ***Tetrahedron,* 60**, 7673-7678 (2004).
119. Enantio- and Diastereoselective, Stereospecific Mannich-Type Reaction in Water, T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,* 126**, 7768-7769(2004).
120. α-Aminoallylation of Aldehydes with Ammonia: Stereoselective Synthesis of Homoallylic Primary Amines, M. Sugiura, K. Hirano, S. Kobayashi, ***J. Am. Chem. Soc.,* 126**, 7182-7183(2004).
121. Highly Diastereo- and Enantioselective Reactions of Enecarbamates with Ethyl Glyoxylate to Give Optically Active *Syn* and *Anti* α-alkyl-β-hydroxy Imines and Ketones, R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, ***Angew. Chem. Int. Ed.,* 43**, 3258-3260(2004).
122. Suzuki-Miyaura Coupling Catalyzed by Polymer Incarcerated-Palladium, a Highly Active, Recoverable, and Reusable Pd Catalyst, K. Okamoto, R. Akiyama, S. Kobayashi, ***Org. Lett.,* 6**, 1987-1990(2004).
123. Catalytic Asymmetric Synthesis of α-Amino Phosphonates Using Enantioselective Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions, S. Kobayashi, H. Kiyohara, Y. Nakamura, R. Matsubara, ***J. Am. Chem. Soc.,* 126**, 6558-6559 (2004).
124. A Microfluidic Device for Conducting Gas–Liquid–Solid Hydrogenation Reactions, J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, ***Science,* 304**, 1305-1308 (2004).

125. Recoverable, Reusable, Highly Active, and Sulfur-Tolerant Polymer Incarcerated Palladium for Hydrogenation, K. Okamoto, R. Akiyama, S. Kobayashi, ***J. Org. Chem.,*** **69**, 2871-2873 (2004).
126. Iron(III) Chloride as a Water-Compatible Lewis Acid for Diastereoselective Aldol Reactions in Water in the Presence of a Surfactant, N. Aoyama, K. Manabe, S. Kobayashi, ***Chem. Lett.,*** **33**, 312-313 (2004).
127. Air-Stable, Storable, and Highly Efficient Chiral Zirconium Catalysts for Enantioselective Mannich-type, aza Diels–Alder, Aldol, and Hetero Diels–Alder Reactions, S. Kobayashi, M. Ueno, S. Saito, Y. Mizuki, H. Ishitani, Y. Yamashita, ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA,*** **101**, 5476-5481 (2004).

7-2A　招 待 講 演（国際学会）

1. S. Kobayashi, “Rare Earth Metal Triflate as Water-Compatible Lewis Acid Used in Organic Synthesis” Rare Earths ’04, Nov. 2004(Nara, Japan).
2. S. Kobayashi, “Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media” Medicinal and Bioorganic Chemistry Foundation, Jan. 2005(Cololado, USA).
3. S. Kobayashi, “Towards Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis” IUPAC ICOS-16, July 2006(Mexico).
4. S. Kobayashi, “Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media” The 2006 Howard Memorial Lectures, Aug. 2006(USA).
5. S. Kobayashi, “Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media” 232nd ACS Meeting, The Cope Award Symposium" Sep. 2006(USA).
6. S. Kobayashi, “Towards Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis” Five JSPS Forum in France: Chemistry contributing to the society: Green sustainable chemistry, Dec. 2006(France).
7. S. Kobayashi, “New Dimension in Lewis Acid and Brønsted Base Catalysis” 8th International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-8), June 2007(USA).
8. S. Kobayashi, “Novel catalysts for green sustainable chemistry” 3rd International Conference on Green and Sustainable Chemistry, July 2007(Holland).
9. S. Kobayashi, “Catalysis and Green Materials” MC8：Advancing Materials by Chemical Design, July 2007(England).
10. S. Kobayashi, “New Catalysts for Combinatorial Library Synthesis” EUROCOMBI 4: First International Symposium on Combinatorial Sciences in Biology, Chemistry, Catalysts and Materials, July 2007(Italy).

11. S. Kobayashi, “New Dimensions of acid and base catalysis” 20th International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry, July 2007(England).
12. S. Kobayashi, “New Dimensions of Acid and Base Catalysis” Wageningen Symposium on Organic Chemistry, Apr. 2008(Holland).
13. S. Kobayashi, “New Dimensions of　Acid and Base Catalysis; Toward Green, Sustainable Chemistry” Gordon Research Conference, Green Chemistry, Aug. 2008(USA).

7-2B　招 待 講 演（国際学会を除く）

1. 小林　修、「固定化触媒のルネッサンス」、日本薬学会第 125 年会、2005 年 3 月（東京）
2. 小林　修、「固定化触媒のルネッサンス」、第２０回Combinatorial Chemistry研究会、2005 年 4 月（大阪）
3. 小林　修、“Toward Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis”　第１5 回光学活性シンポジウム、2005 年 10 月（東京）
4. 小林　修、「有機合成における固定化触媒のルネッサンス」第２５回日本表面科学会、2005 年 11 月（埼玉）
5. 小林　修、「高分子カルセランド型触媒の開発」、分子研研究会　未来型分子触媒の創製、2005 年 12 月（愛知）
6. 小林　修、「真に有効かつパワフルな有機合成を目指して」、第 17 回名古屋コンファレンス　実践的環境調和型化学への挑戦、2006 年 1 月（愛知）
7. 小林　修、「水が拓く有機合成　－グリーンケミストリー・水中での脱水点触媒的不斉合成反応－」、第 1 回未来化学創造センターシンポジウム、2006 年 2 月（東京）
8. 小林　修、「水中での不斉ルイス酸触媒反応の開発」、第 39 回 有機金属若手の会、2006 年 7 月（京都）
9. 小林　修、「真に有効かつパワフルな有機合成を目指して」、日本薬学会関東支部第 31 回学術講演会、2006 年 12 月（東京）
10. 小林　修、「有機合成化学：ここまで減らせる希少元素・規制元素」、日本化学会第 87 春季年会、2007 年 3 月（大阪）

7-3　学 会 発 表 等

	年	月	タイトル	発表者	会議名	口頭	国内
1	2004	4	A Novel Device for Conducting Gas-Liquid-Solid Triphase Catalytic Reactions	小林重太、森雄一朗、小林修	東京大学 21 世紀 COE プログラム第 1 回若手研究者発表会	ポスター	国内
2	2004	4	Configurational Stability and Structure of α－Monophosphinoalkyllitium BoraneComplex	孫相敏、眞鍋敬、小林修	東京大学 21 世紀 COE プログラム第 1 回若手研究者発表会	ポスター	国内
3	2004	6	エナミドを用いる触媒的不斉付加反応の開発研究	松原亮介、中村嘉孝、清原宏、P.J.V.Vital、小林修	第二回次世代を担う有機化学シンポジウム	ポスター	国内
4	2004	7	Asymmetric Catalysis in Both Aqueous and Organic Solvents	小林修	16th International Symposium on Chirality	口頭	海外
5	2004	8	Catalytic Asymmetric Hydroxymethylation of Silicon Enolates Using an Aqueous Solution of Formaldehyde with a Chiral Scandium Complex	眞鍋敬、石川俊平、濱田知明、小林修	IUPAC ICOS-15 第 15 回有機合成化学国際会議	ポスター	国内
6	2004	8	α-Aminoallylation of Carbonyl Compounds with Ammonia	杉浦正晴、平野圭一、小林修	IUPAC ICOS-15 第 15 回有機合成化学国際会議	ポスター	国内
7	2004	8	Novel Microencapsulated Osmium Tetroxide Based on Cross-linked Polystyrene	石田祐、秋山良、小林修	IUPAC ICOS-15 第 15 回有機合成化学国際会議	ポスター	国内
8	2004	8	Configurational Stability and Structure of α－Monophosphinoalkyllitium Borane Complex	孫相敏、眞鍋敬、小林修	IUPAC ICOS-15 第 15 回有機合成化学国際会議	ポスター	国内
9	2004	8	Enantio- and Diastereoselective, Stereospecfic Mannich-type Reactions in Water	濱田知明、眞鍋敬、小林修	IUPAC ICOS-15 第 18 回有機合成化学国際会議	ポスター	国内
10	2004	9	Towards Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis	小林修	RSC Conference 5th International Symposium on Transition Metals in Organic Synthesis	口頭	海外
11	2004	9	Development of Effective Triphase Reactions Using Microchannel Reactors	小林重太、森雄一朗、小林修	μ-Tas 2004 Malmo Sweden	ポスター	海外
12	2004	10	水が拓く新しい有機合成	小林修	福島県教育ｾﾝﾀｰ　教育指導に関する研修	口頭	国内
13	2004	10	Catalytic Asymmetric Hydroxymethylation of Silicon Enolates Using an Aqueous Solution of Formaldehyde with a Chiral Scandium Comples	眞鍋敬、石川俊平、濱田知明、小林修	第30回反応と合成の進歩シンポジウム	口頭	国内

14	2004	10	Zirconium-Catalyzed Enantioselective [3+2] Cycloaddition of Hydrazones to Olefines Leading to Optically Active Pyrazoline and 1,3-Diamine Derivatives.	山下恭弘、小林修	第30回反応と合成の進歩シンポジウム	口頭	国内
15	2004	11	Rare Earth Metal Triflate as Water-Compatible Lewis Acid Used in Organic Synthesis	小林修	Rare Earths ’04	口頭	国内
16	2005	1	Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media	小林修	Medicinal and Bioorganic Chemistry Foundation	口頭	海外
17	2005	3	触媒的 Pictet-Spengler 反応の開発	信藤 大輔、眞鍋 敬、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
18	2005	3	ゼオライト担持型固定化触媒を用いる光学活性 β-ヒドロキシアミノ酸の大スケール合成研究	磯田武寿、秋山良、小林順、山下恭弘、小山田秀和、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
19	2005	3	疎水的反応場を用いる水中での脱水的グリコシル化反応	青山 尚寛、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
20	2005	3	フェニル-P-プロリン誘導体を配位子に用いる不斉触媒反応	小泉昌稔、孫相敏、眞鍋敬、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
21	2005	3	光学活性フェニル-P-プロリンーボラン錯体の効率的合成法の開発	秋山良、青山貴春、小泉昌稔、孫相敏、小山田秀和、眞鍋敬、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
22	2005	3	キラルニオブ触媒を用いるエポキシドの不斉開環反応	新井 謙三、山下 恭弘、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
23	2005	3	脱保護容易な置換基を有するイミノエステルの触媒的不斉アリル化反応の開発	清原 宏、松原 亮介、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
24	2005	3	キラル銅触媒、ニッケル触媒を用いたジケトンに対するエンカルバメートの触媒的不斉付加反応	John Fossey、松原亮介、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
25	2005	3	アルデヒド由来のエンカルバメートを用いる不斉触媒反応	河井伸之、松原亮介、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
26	2005	3	エンカルバメートを求核剤として用いるアゾジエステルの触媒的不斉付加反応の開発	松原亮介、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
27	2005	3	窒素源としてアンモニア水を用いるα-アミノアリル化反応	平野圭一、杉浦正晴、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
28	2005	3	ヒドラゾンへのアルキンの付加反応	水木由美子、山下恭弘、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内

29	2005	3	エナミンに対するグリシン誘導体の直接的付加反応	小林順、山下恭弘、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
30	2005	3	マイクロチャネルリアクターを用いる効率的多相系反応の開発	森雄一朗、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
31	2005	3	アリルトリクロロシランを用いるN-アシルヒドラゾンのアリル化反応：中性配位型有機触媒の低減化	小西英之、杉浦正晴、小川知香子、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
32	2005	3	ヒドロキシグリシンのアリル化反応：無保護α-アミノ酸の直接合成	森智恵子、杉浦正晴、平野圭一、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
33	2005	3	新規高分子固定化ルイス酸触媒の開発	竹内昌弘、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
34	2005	3	モリブデンダイマーを触媒として用いる有機合成反応の開発	山下恭弘、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
35	2005	3	新規高分子ミセル内包型パラジウム触媒の開発および構造研究	岡本訓明、秋山良、吉田寿雄、吉田朋子、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
36	2005	3	新規な高分子固定化微小金属クラスター触媒の開発	萩尾浩之、杉浦正晴、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
37	2005	3	高分子カルセランド型ルテニウム触媒を用いる酸化反応	宮村浩之、石田祐、秋山良、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
38	2005	3	新規高分子カルセランド型パラジウム触媒を用いる化学選択的水素化反応の開発	西尾亮、小山田秀和、杉浦正晴、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
39	2005	3	白金触媒存在下アンモニアを用いるアルデヒドのα-アミノアリル化反応	杉浦正晴、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
40	2005	3	マイクロチャネルリアクターを用いる超臨界二酸化炭素中での水素添加反応の開発	小林重太、森雄一郎、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
41	2005	3	マイクロカプセル化オスミウム触媒の構造解析研究	石田祐、吉田寿雄、吉田朋子、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
42	2005	3	キラルビスマス触媒を用いる水系溶媒中でのケイ素エノラートの不斉ヒドロキシメチル化反応の開発	荻野剛司、石川俊平、濱田知明、眞鍋敬、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
43	2005	3	水系溶媒中での触媒的不斉 Mannich 型反応とその反応機構に関する研究	濱田知明、眞鍋敬、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内

44	2005	3	スカンジウム触媒を用いる触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応におけるビピリジル配位子の置換基効果	石川俊平、濱田知明、眞鍋敬、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
45	2005	3	アリルアルコール類を用いた水中での cross-coupling 反応	仲田憲史、青山尚寛、眞鍋敬、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
46	2005	3	プロパギルおよびアレニルトリクロロシランの高位置選択的合成と中性配位型有機触媒を用いる求核付加反応	Uwe Schneider、杉浦正晴、小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
47	2005	3	固定化触媒のルネッサンス	小林修	日本薬学会第 125 年会	口頭	国内
48	2005	6	Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media	小林修	グリーンケミストリーシンポジウム	口頭	海外
49	2005	7	Toward Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis	小林修	Modern Synthetic Methods & Chiral USA 2005	口頭	海外
50	2005	7	Direct Addition of Glycine Derivatives to Enamines	小林順、山下恭弘、小林修	OMCOS 13	ポスター	海外
51	2005	7	Enamides and Enecarbamates as Nucleophiles	松原亮介、中村嘉孝、小林修	OMCOS 13	ポスター	海外
52	2005	7	Highly Selective Introduction of Ammonia: Challenges in α-Aminoallylation of Carbonyl Compounds	杉浦正晴、平野圭一、森智恵子、小林修	OMCOS 13	ポスター	海外
53	2005	7	Towards Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis	小林修	The 2005 Gordon Research Conference on Organic Reactions and Processes	口頭	海外
54	2005	8	Development of a Novel Chiral Niobium Lewis Acid Catalyst	山下恭弘、新井謙三、井堀洋一、小林修	ACS 230th National Meeting	ポスター	海外
55	2005	8	Development of Efficient Dehydrative Glycosylations:Lise of Water and Fluorous Solvents as Reactions Media	青山尚寛、眞鍋敬、小林修	ACS 230th National Meeting	ポスター	海外
56	2005	9	Towards Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis	小林修	XVI. FECHEM Conference	口頭	海外
57	2005	9	Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media	小林修	Frontiers in Catalysis Symposium	口頭	海外
58	2005	11	アンモニアを用いる高選択的一級アミン合成法の開発	杉浦正晴、平野圭一、森智恵子、益子智之、小林修	第 31 回反応と合成の進歩シンポジウム	口頭	国内

59	2005	11	高分子固定化微小金属クラスター触媒の創製	萩尾浩之、杉浦正晴、小林修	第 31 回反応と合成の進歩シンポジウム	口頭	国内
60	2005	11	マイクロチャネルリアクターを用いる多相系有機合成反応の開発	小林重太、森雄一朗、小林修	第 31 回反応と合成の進歩シンポジウム	口頭	国内
61	2005	11	フェニル-P-プロリン誘導体を配位子として用いる不斉触媒反応	小泉昌稔、孫相敏、眞鍋敬、小林修	第 31 回反応と合成の進歩シンポジウム	口頭	国内
62	2005	11	Chiral Lewis Acid Catalysis in Water	小川知香子、小林修	Tateshina Conference on Organic Chemistry	口頭	海外
63	2005	12	Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media	小林修	Singapore International Chemical Conference 4 (SICC4)	口頭	海外
64	2005	12	高分子カルセランド型触媒の開発	小林修	分子研研究会「未来型分子触媒の創製」	口頭	国内
65	2006	3	ホルムアルデヒド水溶液を用いる水中での直接的ヒドロキシメチル化反応の開発	小川知香子、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
66	2006	3	水溶性アルデヒドを用いる水系溶媒中での触媒的不斉アルドール反応	荻野剛史、小川知香子、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
67	2006	3	スカンジウム－キラルビピリジン錯体を用いる触媒的不斉マイケル付加反応の開発	木津慶子、小川知香子、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
68	2006	3	水中での含窒素芳香族化合物を用いるメソエポキサイドに対する触媒的不斉開環反応	Marine Boudou、小川知香子、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
69	2006	3	活性水素化合物のアミノメチル化反応の研究	小西英之、小川知香子、杉浦正晴、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
70	2006	3	ブレンステッド塩基およびルイス酸を用いる N-アシルヒドラゾンのシアノ化反応	小西英之、小川知香子、杉浦正晴、小林 修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
71	2006	3	アンモニア水を窒素源として用いる糖のアミノアリル化反応：反応性およびジアステレオ選択性に及ぼす水酸基の影響	平野圭一、杉浦正晴、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
72	2006	3	アリルトランスファー反応を用いる光学活性ホモアリル第一級アミンの合成	森智恵子、杉浦正晴、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
73	2006	3	アンモニアを用いる N-無保護α-アミノホスホン酸エステルの直接合成法の開発	杉浦正晴、益子智之、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内

74	2006	3	新規固定化オスミウム触媒の開発研究	原敦治、杉浦正晴、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
75	2006	3	アルデヒド由来のエンカルバメートのアルデヒドへの触媒的不斉付加	松原亮介、河　伸之、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
76	2006	3	エンカルバメートを求核剤として用いたイミノホスホネートの触媒的不斉付加反応の開発	清原宏、松原亮介、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
77	2006	3	キラルニオブ触媒を用いるアニリン誘導体によるアジリジンの不斉開環反応	Simone Lucarini、Matthew Meyrick Salter 、新井謙三、山下恭弘、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
78	2006	3	ジルコニウム触媒を用いる直接的不斉 Mannich 型反応の開発研究	Matthew Meyrick Salter 、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
79	2006	3	α,β-ジアミノ酸誘導体の効率的新規合成法の開発	小林順、Matthew Meyrick Salter 、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
80	2006	3	新規高分子カルセランド型金ナノクラスター触媒の開発	宮村浩之、松原亮介、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
81	2006	3	キラルジルコニウム触媒を用いるα、β－ジアミノ酸誘導体の触媒的不斉合成	清水友輔、小林順、Matthew Meyrick Salter 、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
82	2006	3	酸素活性化モリブデン二核錯体を新規ルイス酸触媒として用いる有機合成反応の開発研究	山下恭弘、青山佳代子、Matthew Meyrick Salter 、小林 修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
83	2006	3	フェニル-P-プロリンから誘導した新規配位子を用いる不斉触媒反応	小泉昌稔、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
84	2006	3	無置換マレイミドに対する触媒的マイケル反応の開発	水木由美子、Uwe Schneider 、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
85	2006	3	保存可能ルイス酸触媒を用いる不斉 Mannich 反応	猿橋康一郎、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
86	2006	3	フェニル-P-プロリンから誘導した新規 P,N-配位子を用いるエンカルバメートのエチルグリオキシレートへの不斉付加反応	土幸隆司、小泉昌稔、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
87	2006	3	プロパルギルシラン及びアレニルシランの選択的合成とそれらを用いる位置特異的アレニル化及びプロパルギル化反応	Uwe Schneider、杉浦正晴、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内

88	2006	3	水相-有機相-フルオラス相の三相系を用いる相間移動触媒反応の開発	青山尚寛、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
89	2006	3	アミドとアルデヒドの高 anti 選択的触媒的アルドール反応	斉藤奨、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
90	2006	3	フルオラス溶媒を反応触媒とする無保護糖の脱水的グリコシル化反応の開発	青山尚寛、仲田憲史、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
91	2006	3	キラル銀(Ⅰ)触媒を用いた水中でのニトロアルケンへの不斉 Michael 付加反応	白川誠司、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
92	2006	3	固定化パラジウム触媒を用いる効率的酸素酸化反応の開発とマイクロチャネルリアクターへの展開	森雄一朗、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
93	2006	3	マイクロチャネルリアクター中での効率的酵素反応を指向した高分子固定化酵素の開発	小林重太、森雄一朗、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
94	2006	3	マイクロチャネルリアクターを用いる高効率光反応の開発	金田真幸、小林重太、森雄一朗、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
95	2006	3	疎水性イオン性液体を活用する水中での固定化ルイス酸触媒システムの開発	顧彦龍、小林重太、森雄一朗、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
96	2006	3	固定化ルテニウム触媒による三相系酸素酸化反応の開発及びマイクロチャネルリアクターへの展開	松本努、小林重太、森雄一朗、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
97	2006	3	高分子カルセランド型パラジウム触媒の実用的合成法	萩尾浩之、杉浦正晴、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
98	2006	3	新規ホスフィン導入高分子カルセランド型パラジウム触媒	西尾亮、杉浦正晴、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
99	2006	3	新規高分子固定化パラジウムおよび白金触媒の実用的合成法と反応	宮嵜洋二、西尾亮、萩尾浩之、杉浦正晴、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
100	2006	3	ゼオライト担持型固定化触媒を用いた光学活性.beta.-ヒドロキシ.alpha.-アミノ酸の合成研究	秋山良、磯田武寿、内藤武詩、小山田秀和、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
101	2006	3	高分子固定化触媒を用いるフローシステムの開発研究	秋山良、小山田秀和、小林修	日本化学会第 86 春季年会	口頭	国内
102	2006	3	カルバメート、アシルヒドラジン、アンモニアを用いる含窒素化合物の効率的合成法の開発	杉浦正晴、小林修	日本薬学会 126 年会	口頭	国内

103	2006	3	ニオブ錯体を用いる触媒的不斉合成反応	新井謙三、山下恭弘、Matthew Meyrick Salter、小林修	日本薬学会 126 年会	口頭	国内
104	2006	6	Towards Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis	小林修	IUPAC ICOS-16	口頭	海外
105	2006	6	Highly Functionalized Reaction Environments for Organic Synthesis	小林修	2006 GRC on Stereochemistry	口頭	海外
106	2006	7	水が拓く有機合成	小林修	日本プロセス化学会サマーシンポジウム 2006	口頭	国内
107	2006	8	Catalytic Asymmetric Addition Reactions of Enamides and Enecarbamates with Aldehydes	松原亮介、小林修	1st European Chemistry Congress	ポスター	海外
108	2006	8	Highly Anti-Selective Catalytic Aldol Reactions of with Aldehydes	斎藤奨、小林修	1st European Chemistry Congress	ポスター	海外
109	2006	8	Development of Polymer Immobilized Metal Nanoclustr Catalysts	萩尾浩之、杉浦正晴、小林修	1st European Chemistry Congress	ポスター	海外
110	2006	8	Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media	小林修	1st European Chemistry Congress	口頭	海外
111	2004	1	真に効率的かつパワフルな有機合成を目指して	小林修	東京工業大学講演会	口頭	国内
112	2005	3	Development of Novel Catalysts Directed toward Environmetally Benign Organic Synthesis	小林修	三井化学　第 2 回触媒科学賞　受賞記念講演	口頭	国内
113	2005	4	固定化触媒のルネッサンス	小林修	第20回 Combinatorial Chemistry 研究会	口頭	国内
114	2005	10	Toward Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis	小林修	第15 回光学活性シンポジウム	口頭	国内
115	2005	11	有機合成における固定化触媒のルネッサンス	小林修	第25回日本表面科学会	口頭	国内
116	2006	1	真に有効かつパワフルな有機合成を目指して	小林修	第 17 回名古屋コンファレンス 実践的環境調和型化学への挑戦	口頭	国内
117	2006	2	水が拓く有機合成　ーグリーンケミストリー・水中での脱水点触媒的不斉合成反応ー	小林修	第1回未来化学創造センターシンポジウム	口頭	国内

118	2006	7	水中での不斉ルイス酸触媒反応の開発	小林修	第 39 回 有機金属若手の会	口頭	国内
119	2006	8	Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media	小林修	The 2006 Howard Memorial Lectures	口頭	海外
120	2006	10	Chiral Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media	小林修	Green Solvents For Processes	口頭	海外
121	2006	11	Towards Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis	小林修	Five JSPS Forum in France : Chemistry contributing to the society : Green sustainable chemistry	口頭	海外
122	2006	11	Polysilane-Supported Pd and Pt Nanoparticles as Efficient Catalysts for Organic Synthesis	小山田秀和、秋山良、萩尾浩之、内藤武詩、小林修	第5回創造機能化学国際フォーラム(IFOC-5)	ポスター	国内
123	2006	11	Carboxylic Acid Catalyzed Three-Component Aza-Friedel-Crafts Reactions in Water for the Synthesis of 3-Substituted Indoles	白川誠司、小林修	第5回創造機能化学国際フォーラム(IFOC-5)	ポスター	国内
124	2006	11	Enecarbamate as Imine Surrogates : Nucleophilic Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Enecarbamates	清水友輔、Tomas Gustafsson、清原宏、松原亮介、小林修	第5回創造機能化学国際フォーラム(IFOC-5)	ポスター	国内
125	2006	12	エナミド-エンカルバメート類を用いる有機合成反応	松原亮介、小林修	第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム	口頭	国内
126	2006	12	高分子カルセランド型金ナノクラスター触媒を用いた酸化反応の開発	宮村浩之、松原亮介、小林修	第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム	ポスター	国内
127	2006	12	真に有効かつパワフルな有機合成を目指して	小林修	日本薬学会関東支部第 31 回学術講演会「生体機能物質と有機化学の効率的融合を目指した先端的研究」	口頭	国内
128	2006	12	マイクロチャネルリアクターを用いる有機合成	小林修	第一製薬株式会社	口頭	国内
129	2007	3	酸素で活性化されたモリブデン触媒を用いる有機合成反応の開発研究	山下恭弘、Matthew Meyrick Salter、青山佳代子、小林 修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
130	2007	3	ルイス酸－界面活性剤一体型触媒(LASC)を用いる完全水中での不斉ヒドロキシメチル化反応	小久保雅也、小川知香子、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
131	2007	3	保存可能なキラルジルコニウム触媒を用いる不斉アルドール反応及びヘテロ Diels-Alder 反応	関和貴、上野雅晴、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内

132	2007	3	水系触媒中におけるα_ヒドラゾノエステルの触媒的不斉アリル化反応	藤田麻里、小川知香子、Uwe Schneider、濱田知明、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
133	2007	3	キラル銀触媒を用いる水系溶媒中でのβ一ケトエステルに対する不斉アミノ化反応	陳宜宏、白川誠司、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
134	2007	3	アンモニアとホルムアルデヒドを用いる活性水素化合物の遷移金属触媒アミノメチル化反応	小西英之、小川知香子、杉浦正晴、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
135	2007	3	アンモニアを用いる遷移金属触媒 Manncich 型反応	森智恵子、小西英之、杉浦正晴、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
136	2007	3	エンスルホンアミドを求核剤として用いた触媒的不斉付加反応の開発	松原亮介、土幸隆司、植竹亮介、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
137	2007	3	触媒量のケイ素 lewis 酸を用いる Mannich 型反応に関する研究	清原宏、松原亮介、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
138	2007	3	エンカルバメートを脂肪族アルデヒド由来のイミン等価体として用いた Mannich 型反応の開発	清水友輔、Tomas Gustafsson、清原宏、松原亮介、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
139	2007	3	エナミドを求核剤として用いた触媒的不斉 Michael 反応の開発	Florian Berthiol、松原亮介、河井伸之、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
140	2007	3	グリシンエステル誘導体を求核剤とする三成分触媒的不斉 Mannich 型反応の開発研究	Matthew Meyrick Salter、小林順、清水友輔、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
141	2007	3	光学活性ニオブ触媒を用いるエポキシドのアニリンによる不斉開環反応	新井謙三、Matthew Meyrick Salter、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
142	2007	3	Zr-BINOL 触媒を用いた直接的マンニッヒ型反応の開発	山崎由実、Matthew Meyrick Salter、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
143	2007	3	光学活性ニオブ触媒を用いるエポキシドの速度論的光学分割の検討	太田健太郎、新井謙三、Matthew Meyrick Salter、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
144	2007	3	新規固定化金(Ⅲ)触媒の開発とインドールライブラリー合成への応用	宮嵜洋二、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
145	2007	3	高分子カルセランド型金触媒を用いるアミン類の酸化反応	森田真正、宮村浩之、宮嵜洋二、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
146	2007	3	高分子カルセランド型金触媒を用いるアルコールの酸素酸化反応	宮村浩之、宮嵜洋二、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内

147	2007	3	ケトンのアリル化反応。0 価若しくは 1 価インジウムを活用したアリルボランの新規触媒的活性化法	Uwe Schneider、上野雅晴、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
148	2007	3	新規キラルカルシウム触媒を用いる触媒的不斉[3+2]付加環化反応	斎藤奨、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
149	2007	3	水中での三成分 Aza-Friedel-Crafts 反応を用いた 3 位置換インドール化合物の効率的合成法	白川誠司、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
150	2007	3	新規キラルカルシウム触媒を用いる触媒的不斉 1,4-付加反応	坪郷哲、斎藤奨、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
151	2007	3	フルオロカーボン鎖同士の相互作用を活用する新規高分子固定化ルイス酸触媒の開発	島田朋生、上野雅晴、森雄一朗、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
152	2007	3	スカンジウム・キラルビピリジン錯体を用いるメソエポキシドの不斉開環反応	Naiwei Wang、小川知香子、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
153	2007	3	全ステップ含水溶媒環境下での抗マラリア剤 Febrifugine の全合成	上野雅晴、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
154	2007	3	アルコールの酸素酸化反応を指向した高分子カルセランド型ルテニウム触媒の開発	松本努、上野雅晴、小林重太、宮村浩之、森雄一朗、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
155	2007	3	ホスフィン配位子を有する高活性新規高分子カルセランド型パラジウム触媒	稲崎毅、上野雅晴、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
156	2007	3	ポリシラン担持型マイクロリアクターの開発	鈴木淑恵、上野雅晴、小林重太、内藤武詩、小山田秀和、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
157	2007	3	キラルジルコニウム触媒の新規高分子担持法	矢崎亮、上野雅晴、猿橋康一郎、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
158	2007	3	高分子カルセランド型ポリシラン担持パラジウム触媒の開発	萩尾浩之、小山田秀和、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
159	2007	3	ポリシラン担持パラジウム-アルミナ　ハイブリッド型触媒を用いたハロゲン化アリールのアミノ化	宮本慎平、小山田秀和、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
160	2007	3	高分子 Carcerand 型触媒の実用的合成手法の開発	秋山良、小山田秀和、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
161	2007	3	ポリシラン担持パラジウム-アルミナ　ハイブリッド型触媒の開発	秋山良、内藤武詩、小山田秀和、小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内

162	2007	3	有機合成化学:ここまで減らせる希少元素・規制元素	小林修	日本化学会第 87 春季年会	口頭	国内
163	2006	9	Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media	小林修	232nd ACS Meeting, San Francisco,CA September 12, 2006 ″The Cope Award Symposium″	口頭	海外
164	2007	6	New Dimension in Lewis Acid and Brønsted Base Catalysis	小林修	8th International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-8)	口頭	海外
165	2007	7	Novel catalysts for green sustainable chemistry	小林修	3rd International Conference on Green and Sustainable Chemistry	口頭	海外
166	2007	7	Catalysis and Green Materials	小林修	MC8:Advancing　Materials by Chemical Design	口頭	海外
167	2007	7	New Catalysts for Combinatorial Library Synthesis	小林修	EUROCOMBI 4: First International Symposium on Combinatorial Sciences in Biology, Chemistry, Catalysts and Materials	口頭	海外
168	2007	7	New Dimensions of acid and base catalysis	小林修	20th International Symposium : Synthesis in Organic Chemistry	口頭	海外
169	2007	8	Development of Chiral Niobium(V) Catalysts for Asymmetr ic Reactions	新井 謙三、Simone Lucarini、Vaclav Jurcik、　山下恭弘、Matthew M. Salter、小林修	IUPAC 第 14 回有機合成指向有機金属化学国際会議(OMCOS14)	ポスター	国内
170	2007	8	Direct -type Mannich Reaction of Amides Using a Substoichiometric Amount of Silicon Lewis Acid Catalyst	清原宏、小林修	IUPAC 第 14 回有機合成指向有機金属化学国際会議(OMCOS14)	ポスター	国内
171	2007	8	Platinum-Catalyzed Aminomethylation of Active Hydrogen Compounds Using Ammonia and Formaldehyde	小西英之、小林修	IUPAC 第 14 回有機合成指向有機金属化学国際会議(OMCOS14)	ポスター	国内
172	2007	8	Unprecedented Catalytic Activation of　Boron Reagents with Indium (I) : Development of　Catalytic Carbon-Carbon Bond Formations	Uwe Schneider、小林修	IUPAC 第 14 回有機合成指向有機金属化学国際会議(OMCOS14)	ポスター	国内
173	2008	3	新規チタン触媒を用いるアジリジンの不斉開環反応	Rongmin Yu、山下　恭弘、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
174	2008	3	キラルな亜鉛触媒を用いたアリルホウ素反応剤のヒドラゾノエステルに対する位置及び立体選択的な形式α一付加反応	藤田真理、永野高志、Uwe Schneider、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
175	2008	3	キラルジルコニウム及びハフニウム触媒を用いるアジリジンの不斉開環反応の開発研究	山崎由実、Rongmin Yu、関和貴、山下恭弘小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内

176	2008	3	ルイス酸一界面活性剤一体型触媒(LASC)を用いる水中での Nazarov 型反応	小久保雅也、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
177	2008	3	不活性アルデヒドに対するエンカルバメートの触媒的不斉付加反応の開発	平本武、松原亮介、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
178	2008	3	高分子 Carcerand 型オスミウム触媒の開発研究	土屋康典、秋山良、小山田秀和、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
179	2008	3	キラルカルシウム触媒を用いる高立体選択的連続不斉中心構築反応の開発	坪郷哲、斉藤奨、山下恭弘、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
180	2008	3	金触媒担持キャピラリーリアクターを用いた多相系でのアルコールの酸素酸化反応	Naiwei Wang、松本努、上野雅晴、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
181	2008	3	新規金担持触媒の開発と酸化反応への応用	稲崎毅、Celine Lucchesi、宮村浩之、松原亮介、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
182	2008	3	高分子カルセランド型金属触媒を用いたヒドロキノン類の酸素酸化反応	白水美佳、宮村浩之、松原亮介、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
183	2008	3	高分子固定化金・プラチナ合金クラスター触媒を用いる、中性条件下でのアルコールの室温酸素酸化反応	宮村浩之、松原亮介、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
184	2008	3	希土類金属触媒を用いるポリカーボネート合成	秋山良、小山田秀和、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
185	2008	3	インジウム触媒を用いるアリルホウ素求核剤の N-アシルヒドラゾンへのα-付加反応	小西英之、Uwe Schneider、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
186	2008	3	アルカリ土類金属触媒を用いる多置換ピロリジン誘導体の不斉合成反応の開発	武智翔、山下恭弘、坪郷哲、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
187	2008	3	触媒量のケイ素 Lewis 酸を用いるアミドの Mannich 型反応に関する研究	清原宏、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
188	2008	3	スルホニルイミデートの触媒的アリル化反応の開発	Jennifer Kan、松原亮介、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
189	2008	3	ストロンチウム触媒を用いるマロン酸エステルのエノンへの高エナンチオ選択的マイケル付加反応	,Magno Agostinho、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
190	2008	3	アルカリ土類金属を用いるα-アミノリン酸エステル誘導体の触媒的 1,4-付加反応および[3＋2]付加環化反応の開発研究	高下隆太、山下恭弘、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内

191	2008	3	光学活性ニオブ触媒を用いる非環状アセタールへの不斉求核置換反応	新井謙三、山下恭弘、Matthew Meyrick Salter、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
192	2008	3	スルホニルイミデートを求核剤として用いる触媒的 Mannich 型反応の開発	松原亮介、ベルチオール　フロリアン、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
193	2008	3	金属触媒を用いるスルホニルイミデートの触媒的付加反応の開発	NGUYEN,Huy、松原亮介、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
194	2008	3	アルカリ土類金属を用いる触媒的不斉4級炭素生成反応の開発	関和貴、坪郷哲、山下恭弘、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
195	2008	3	低原子価インジウム化合物を用いたボラン試薬の活性化に基づく触媒的炭素ー炭素結合生成反応の開発	Uwe Schneider、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
196	2008	3	鉄触媒を用いる水中での脱水的エーテル化反応	長井久徳、永野高志、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
197	2008	3	鉄触媒による水中でのアリールアルカン類の酸化反応	永野高志、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
198	2008	3	NO カチオンを触媒とする有機合成反応の開発	山下恭弘、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
199	2008	3	(ポリシラン-アルミナ)担持パラジウム触媒を用いた連続フロー式水素化反応の開発	内藤武詩、倉持隆明、小山田秀和、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
200	2008	3	グリシン Schiff 塩基及びそのホスホン酸アナログを用いる Mannich 型反応の研究	矢崎亮、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
201	2008	3	有機ー無機ハイブリッド型ルテニウム触媒を用いる酸素酸化反応の開発	松本努、上野雅晴、Naiwei Wang、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
202	2008	3	含水溶媒系のリガンド加速によるアリル化反応	上野雅晴、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
203	2008	3	光学活性ニオブ触媒を用いるアザ Diels―Alder 反応	Vaclav Jurcik、新井謙三、Matthew Meyrick Salter、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
204	2008	3	アリルスズを求核剤とするアシルヒドラゾンのアリル化反応の研究	間泰樹、上野雅晴、小林修	日本化学会第 88 春季年会	口頭	国内
205	2008	4	New Dimensions of Acid and Base Catalysis	小林修	Wageningen Symposium on Organic Chemistry	口頭	海外

206	2008	6	Surfuctant-type Iron Complex-Catalyzed Mild and Efficient Oxidation of Aryl Alkanes Using Aqueous TBHP as Oxidant in Water	永野高志、小林修	17th International Conference on Organic Synthesis	ポスター	海外
207	2008	6	Development of Catalytic Asymmetric 1,4-Addition and [3+2] Cycloaddition Reactions Using Chiral Calcium Complexes	坪郷哲、斎藤奨、関和貴、山下恭弘、小林修	17th International Conference on Organic Synthesis	ポスター	海外
208	2008	7	Catalytic Asymmetric 1,4-Addition and [3+2] Cycloaddition Reactions Using Chiral Calcium Complexes	山下恭弘、坪郷哲、斎藤奨、関和貴、小林修	The 23rd International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2008)	ポスター	海外
209	2008	8	New Dimensions of　Acid and Base Catalysis; Toward Green, Sustainable Chemistry	小林修	Gordon Research Conference, Green Chemistry	口頭	海外
210	2008	11	Sulfonylimidate as a Nucleophile in Direct Reactions	松原亮介、ベルチオール　フロリアン、カン・ジェニファー、小林修	The 8th Tateshina Conference on Organic Chemistry	ポスター	国内
211	2008	12	機能性反応場を活用する水中での有機合成反応の開発	小林修	特定領域研究「協奏機能触媒」均一・不均一系触媒化学の概念融合による協奏機能触媒の創成第 5 回公開シンポジウム	口頭	国内
212	2008	12	有機合成の鍵を握る新反応、新触媒	小林修	創造機能化学　116 委員会　四日市地区講演会	口頭	国内
213	2009	3	新規キラルカルシウム触媒を用いるニトロオレフィンの触媒的不斉反応の開発	坪郷哲、山下恭弘、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
214	2009	3	光学活性アルカリ土類金属触媒を用いる不斉 Mannich 反応の開発	Thomas Poisson、坪郷哲、山下恭弘、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
215	2009	3	新規キラルカルシウム触媒を用いるアズラクトンの不斉 1,4 付加反応の開発	坪郷哲、池本晃喜、山下恭弘、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
216	2009	3	フルオレノンイミンとして保護されたアルキルアミンを用いる触媒的 Mannich 型反応の開発	Yi-jing Chen、関和貴、山下恭弘、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
217	2009	3	フルオレノンイミンとして保護されたグリシン誘導体を用いる不斉 Mannich 反応の開発	河原進士、浮田昂、関和貴、山下恭弘、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
218	2009	3	α−アミノホスホネート誘導体を用いる触媒的不斉[3+2]付加環化反応の開発	高下隆太、山下恭弘、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
219	2009	3	新規求核剤、スルホニルイミデートの化学	松原亮介、ベルチオール　フロリアン、カン・ジェニファー、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内

220	2009	3	ホスホニルイミデートを求核剤として用いる触媒反応の開発研究	松原亮介、中野純也、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
221	2009	3	固定化白金ナノクラスター触媒を用いる酸素酸化力伝達系	宮村浩之、松原亮介、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
222	2009	3	固定化バイメタルナノクラスター触媒を用いる2-ブタノールの2-ブタノンへの酸化反応	李佳英、宮村浩之、松原亮介、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
223	2009	3	酸化耐性をもつ架橋型高分子固定化白金触媒を用いた酸化反応の開発	宮村浩之、前畑佳奈子、松原亮介、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
224	2009	3	高分子カルセランド型触媒によるアミノフェノール類の酸素酸化反応	宮村浩之、貝塚亙輔、白水美佳、松原亮介、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
225	2009	3	アンモニア水を用いるアリル位置換反応	永野高志、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
226	2009	3	水中におけるケトン類の直接的不斉ヒドロキシメチル化反応の開発	川澄克光、小久保雅也、永野高志、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
227	2009	3	キラル銅触媒による水中でのメソエポキシドの不斉開環反応	内藤武詩、小久保雅也、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
228	2009	3	マイクロ波加熱を用いた水中での脱水的縮合反応	佐藤丈広、秋山良、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
229	2009	3	水溶液中でのヒドラゾンに対する形式的α-付加型アリル化反応における触媒効果	上野雅晴、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
230	2009	3	金属水酸化物を触媒として用いる水系溶媒中でのアルデヒドに対する高立体選択的形式的α-付加型アリル化反応	遠藤俊充、上野雅晴、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
231	2009	3	金触媒担持マイクロキャピラリーリアクターを用いるアルコールの酸素酸化反応	松山由香、Naiwei Wang、松本努、上野雅晴、宮村浩之、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
232	2009	3	高分子固定化オスミウム触媒の開発研究	秋山良、土屋康典、小山田秀和、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
233	2009	3	水中での炭素−炭素結合生成反応を指向した新規高分子固定化 Lewis 酸の開発	岡島勇気、秋山良、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
234	2009	3	スカンジウム塩を用いる二酸化炭素とエポキシドとの交互共重合	細川剛嗣、秋山良、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内

235	2009	3	低原子価インジウム触媒による選択的炭素−炭素結合形成反応	Uwe Schneider、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
236	2009	3	In(I)触媒を用いるアセタールおよびケタールのアリル化反応の開発	Uwe Schneider、ダオ タンハイ、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
237	2009	3	不斉ストロンチウム触媒を用いるエナンチオ選択的、直接的炭素−炭素結合形成反応	山口深雪、Magno Agostinho、Uwe Schneider、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
238	2009	3	In(I)触媒を用いる N−アシルヒドラゾンの不斉アリル化	Ananya Chakrabarti、小西英之、Uwe Schneider、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内
239	2009	3	非金属の求核的前駆体を用いる直接的炭素−炭素結合形成反応	Emmanuel F.Flegeau、Uwe Schneider、小林修	日本化学会第 89 春季年会	口頭	国内

7-4　書 籍 等

1. マイクロリアクター・合成、上野雅晴、小林修、マイクロ・ナノ化学チップと医療・環境・バイオ分析、北森武彦監修、技術教育出版社、pp.327-336 (2009).
2. Water, a Beautiful Solvent in Organic Synthesis, S. Kobayashi, *Synlett*, **2008**, p. 1538 (2008).
3. Catalytic Asymmetric Aza Diels-Alder Reacthions, Y. Yamashita, S. Kobayashi, in ***Handbook of Cyclization Reactions***, ed by Shengming Ma, Wiley-VCH, in press.
4. Catalytic Asymmetric Synthesis in Non-Conventional Media/Conditions, C. Ogawa, S. Kobayashi, in ***Catalytic Asymmetric Synthesis, 3rd Ed.***, ed by I. Ojima, Wiley-VCH, in press.
5. "Microencapsulated" and Related Catalysts for Organic Chemistry and Organic Synthesis, R. Akiyama, S. Kobayashi, ***Chem. Rev.*, 109**, 594-642(2008).
6. Green Acids Catalusis in Water, C. Ogawa, S. Kobayashi, in ***Handbook of Green Chemistry-Green Solvents***, Wiley-VCH, in press.
7. 高分子カルセランド型触媒の開発と有機合成への展開、秋山良、小林修、固定化触媒のルネッサンス、小林修、小山田秀和編、CMC Books、pp. 1-21 (2007).
8. Catalytic Asymmetric Synthesis of α-Amino Acid Derivatives ; Approaches Toward Green Sustainable Methodology for Preparation of Optically Active Amino Acids, Y. Yamashita, S. Kobayashi, Oxford University Press**.**, in press.
9. Scandium and Yttrium, C. Ogawa, Y. Gu, M. Boudou, S. Kobayashi, in ***Acid Catalysis in Modern Organic Syntnesis***, ed by H. Yamamoto, K. Ishihara, Wiley-VCH, Weinheim, PP. 589-634 (2008).
10. Toward Truly Efficient Organic Reactions in Water, C. Ogawa, S. Kobayashi, in ***Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry***, ed by K. Gadamasetti, T. Braish, CRC-Press, PP. 249-265 (2008).
11. C-C Bond Formation Through Addition of C-M to C=O, C=N, and CN Tripe Bond, S. Kobayashi, M. Sugiura, U. Schneider, R. Matsubara, J. Fossey, Y. Yamashita, ***Comprehensive Organometallic Chem. 3rd Ed.***, Elsevier, Vol. 10, pp. 403 – 491 (2007).
12. Chiral Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media, C. Ogawa, S. Kobayashi, in ***Asymmetric Syntnesis-TheEssentials***, ed by M. Christmann, S. Bräse, Wiley-VCH, Weinheim, pp. 110-115 (2007).
13. Acid Catalysis in Water, C. Ogawa, S. Kobayashi, in ***Organic Reactions in Water*** ed by U. M. Lindström, Blackwell, Oxford, pp. 60-91 (2007).
14. Allylboronation of Imines: 1-Phenylhex-5-en-3-amine, M. Sugiura, K. Hirano, S. Kobayashi, ***Org. Synth.*, 83**, 170-176 (2006).

15. 中性配位型有機触媒の開発、小川知香子、小林修、**有機分子触媒の新展開**、柴崎正勝編、CMC Books、pp. 42-58 (2006).
16. 微小空間を活用する多相系有機合成反応、小林重太、森雄一朗、小林修、**化学と工業**、**59**, pp. 248-251 (2006).
17. グリーンケミストリー、小林修、**役に立つ化学シリーズ9　地球環境の化学**、村橋俊一・御園生誠編、朝倉書店、pp. 85-100 (2006).
18. 高分子カルセランド型触媒の開発と有機合成への展開、秋山良、小林修、**和光純薬時報**、**74**, (1) pp. 2-6, (2006)
19. Lanthanoids Triflates in Catalytic Amounts for Friedel-Crafts-type Reactions, S. Kobayashi, **Handbook of C-H Transformations Vol. 1,** ed by G. Dyker Wiley-VCH, pp.142-150 (2005).
20. マイクロチャネルリアクターを用いる多相系有機合成反応の開発、マイクロリアクテテクノロジーー限りない可能性と課題ー、小林重太、森雄一朗、小林修、**NTS**, 103-114 (2005).
21. 水中での有機合成、小林修、**学術月報5月号**、pp. 39-41 (2005).
22. 空気中で安定、かつ長期間保存可能な光学活性ジルコニウム触媒の開発、山下恭弘、小林修、**ファインケミカル**、**34**, (4), pp. 39-48 (2005).
23. マイクロチャネルリアクターを用いる多相系有機合成反応の開発、小林重太、森雄一朗、小林修、**ファインケミカル**、**34**, (3), pp. 32-38 (2005).
24. Catalytic Enantioselective Mannich Reactions, M. Ueno, S. Kobayashi, in ***Enantioselectives Synthesis of β-Amino Acids, Second Edition,*** ed by E. Juaristi and V. A. Soloshonok, pp. 139-157 (2005).
25. Development of Surfactant-Type Catalysts for Organic Synthesis in Water, K. Manabe, S. Kobayashi, **Interfacial Nanochemistry,** ed by H. Watarai, N. Teramae , T. Sawada ; Kluwer Academic Publishers: Boston, pp. 271-285 (2005).
26. 水系溶媒中での触媒的不斉炭素−炭素結合生成反応の開発研究、濱田知明、眞鍋敬、小林修、**ファルマシア**、**41**, (7), pp. 649-653 (2005).
27. 水中での脱水反応、小川知香子、小林修、**化学と教育**、**53**, (10), pp.558-559 (2005).
28. アルドール反応、小林修、山下恭弘、**実力養成化学スクール有機合成化学**、日本化学会編、丸善、pp. 75-93 (2005).
29. Development of Effective Triphase Reactions Using Microchannel Reactors, J. Kobayashi, Y. Mori, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, ***Micro Total Analysis Systems 2004*** ed by T. Laurell, J. Nilsson, K. Jensen, D. J. Harrison, J. P. Kutter Vol. 1, pp. 279-281 (2004).
30. Homometallic Lanthanoids in Synthesis: Lanthanide Triflate-catalyzed Synthetic Reactions, S. Kobayashi, ***Transition Metals for Organic Synthesis,*** ed by M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH, Vol. 1 pp. 335-361 (2004).

31. 環境調和型高分子マイクロカプセル触媒、小林修、秋山良、**図解エコマテリアルのすべて**、環境材料研究会編、pp. 236-239 (2004).
32. Zirconium Alkoxides as Lewis Acids, Y. Yamashita, S. Kobayashi, **Modern Aldol Reactions,** Vol. 2 ed By R. Mahrwald, pp.167-195 (2004).
33. Lanthanides in Aqueous-Phase Catalysis: Use of Lanthanide Lewis Acid as Catalysts in Organic Synthesis, S. Kobayashi, *in* ***Aqueous Phase Organometallic Catalysis, Second Edition,*** eds. by B. Cornils, W. A. Hermann, Wiley-VCH, pp. 88-99 (2004).
34. Metal Complexes as Lewis Acid Catalysts in Organic Synthesis, S. Kobayashi, Y. Mori, Y. Yamashita, ***Comprehensive Coordination Chemistry II,*** J. McCleverty and T. J. Meyer eds, Pergamon press, Oxford, Vol. 9, pp. 399-444 (2004).
35. Mannich Reaction, S. Kobayashi, M. Ueno, in ***Comprehensive Asymmetric Catalysis,*** **Supplement 1**, ed. by E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, pp. 143-150 (2004).
36. 環境に優しい化学 究極の溶媒：水、小林修、**ダイヤモンド経営開発情報 IP&Technology 2004 (3)**, pp. 4-7 (2004).

7-5　特 許

（国内出願）

1. N’-ホモアリルアシルヒドラジド類の製造方法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成15年12月24日、特願2003-427380、特開2005-187343、特許第3860167号
2. アミドカルボニル化反応方法、小林　修、秋山　良、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年3月10日、特願2004-068206、見なし取下（PCT出願 WO2005/085180）
3. N-アシルヒドラゾンのアリル化方法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年3月1日、特願2004-056877、見なし取下（PCT出願 WO2005/082840）
4. ホモアリルアミン化合物の製法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年2月20日、特願2004-044509、見なし取下（国内優先出願）
5. 光学活性ヒドロキシメチル化化合物の製法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年1月30日、特願2004-023338、見なし取下（PCT出願 WO2005/073156）
6. 高分子担持金属クラスター組成物、小林　修、秋山　良、大野　桂二、稲垣　由夫、独立行政法人科学技術振興機構、他　平成16年3月8日、特願2004-064520、見なし取下（PCT出願 WO2005/085307）
7. 不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性含窒素化合物の製造方法、小林　修、石

谷　暖郎、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年3月9日、特願2004-064994、見なし取下（PCT出願 WO2005/084803）

8. 水中アルドール反応方法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年4月26日、特願2004-130242、見なし取下（PCT出願 WO2005/102979）
9. 高分子内包ルイス酸金属触媒、小林　修、秋山　良、竹内　昌弘、河井　伸之、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年3月9日、特願2004-065250、見なし取下（PCT出願 WO2005/084802）
10. 光学活性な2,3-ジヒドロ-4-ピリドン化合物の合成方法、小林　修、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年3月10日、特願2004-068228、特開2005-255601、特許第4090445号
11. 含窒素5員環化合物の製造方法、小林　修、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年3月9日、特願2004-066434、見なし取下（国内優先出願）
12. 疎水性高分子固定化ルイス酸触媒、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年3月10日、特願2004-068242、特開2005-254115
13. アミノホスホン酸誘導体の製法、小林　修、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年3月9日、特願2004-065251、見なし取下（PCT出願 WO2005/085262）
14. N-ベンゾイルヒドラジノエステル化合物の不斉合成方法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年3月10日、特願2004-068049、見なし取下（国内優先出願）
15. 光学活性なβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸誘導体の製造方法、小林　修、山下　恭弘、森　雄一朗、中村　昌幸、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年7月8日、特願2004-202010、特開2006-022046、特許第4215687号（2008年11月14日）
16. N-アシルヒドラゾンのアリル化方法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年8月25日、特願2004-244685、見なし取下（PCT出願 WO2005/082840）
17. ホモアリルアミン化合物の製法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年11月12日、特願2004-329925、見なし取下（国内優先出願）
18. α、β-ジアミノ酸誘導体の製造方法、小林　修、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年12月15日、特願2004-362316、特開2006-169150
19. 高分子固定化白金触媒及びその使用、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月19日、特願2005-011152、特開2006-198491
20. モリブデンダイマーをルイス酸触媒として用いる方法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-024576、特開2006-206551
21. 立体選択的合成プロセスにおけるケイ素成分の回収方法、小林　修、秋山　良、磯田武寿、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-024585、特開2006-206552
22. (1S,2S)-または(1R,2R)-シス-1-アリールホスホラン-2-カルボン酸・ボラン錯体とそ

の製造方法、小林　修、秋山　良、小泉　昌稔、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-024586、特開2006-206553

23. 光学活性ホスホラン化合物とその製造方法並びに不斉反応用配位子とこれを用いた不斉反応方法、小林　修、秋山　良、小泉　昌稔、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-024615、特開2006-206555
24. リン含有高分子固定化パラジウム触媒及びその使用、小林　修、杉浦　正晴、西尾　亮、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-023698、見なし取下（国内優先出願）
25. α-イミノ酸類の不斉アリル化反応方法、小林　修、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-024587、見なし取下（PCT出願）
26. マイクロリアクター及びそれを用いた接触反応方法、小林　修、森　雄一朗、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月26日、特願2005-018954、見なし取下（PCT出願）
27. 一級ホモアリルアミン化合物の製法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-022641、特開2006-206530
28. 高分子固定化遷移金属触媒の製法、小林　修、杉浦　正晴、岡本　訓明、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-022771、特開2006-205105
29. テトラヒドロイソキノリン化合物の製造方法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月28日、特願2005-021619、特開2006-206514
30. N’-ベンゾイル-α-ヒドラジノエステル化合物の不斉合成方法、小林　修、眞鍋敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-024588、特開2005-289976、特許第3929467号（2007年3月16日）
31. ホモアリルアミン化合物の製法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月14日、特願2005-007739、特開2006-160720
32. エナミドのアゾ化合物への求核付加反応方法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-024614、特開2006-206554
33. アリルグリシン又はその類縁体を製造する方法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-022642、特開2006-206531
34. 光学活性ヒドロキシメチル化合物の製法及びそのための触媒、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-022643、見なし取下（PCT出願）
35. アルキルグリコシドの製造方法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-024261、見なし取下（国内優先出願）
36. 高分子固定化ルテニウム触媒及びその使用、小林　修、秋山　良、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-023699、特開2006-205124
37. δ-イミノマロン酸誘導体の製造方法、及びそのための触媒、小林　修、河井　伸之、

独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月31日、特願2005-024534、特開2006-206550

38. 光学活性ヒドロキシメチル化化合物の製法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年1月27日、特願2005-517481（PCT自己指定、WO2005/073156）
39. N-アシルヒドラゾンのアリル化方法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年2月24日、特願2006-510438（PCT自己指定、WO2005/082840）
40. 高分子担持金属クラスター組成物、小林　修、秋山　良、大野　桂二、稲垣　由夫、独立行政法人科学技術振興機構、他　平成17年3月7日、特願2006-510759（PCT自己指定、WO2005/085307）
41. アミドカルボニル化反応方法、小林　修、秋山　良、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年3月10日、特願2006-510832（PCT自己指定、WO2005/085180）
42. アミノホスホン酸誘導体の製法、小林　修、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年3月7日、特願2006-510760（PCT自己指定、WO2005/085262）
43. 水中アルドール反応方法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年2月14日、特願2006-512480（PCT自己指定、WO2005/102979）
44. 高分子内包ルイス酸金属触媒、小林　修、秋山　良、竹内　昌弘、河井　伸之、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年3月8日、特願2006-510777（PCT自己指定、WO2005/084802）
45. 不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性化合物の製造方法、小林　修、石谷　暖郎、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年3月9日、特願2006-510794（PCT自己指定、WO2005/084803）
46. 含窒素5員環化合物の製造方法、小林　修、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年2月21日、特願2006-510658（PCT自己指定、WO2005/085204）
47. 光学活性β－アミノアルコール化合物の製法及び触媒、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年7月27日、特願2005-217154、特開2007-031344
48. リン含有高分子固定化パラジウム触媒およびその使用、小林　修、杉浦　正晴、西尾　亮、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年8月23日、特願2005-240807、特開2006-231318
49. 高分子固定化パラジウム触媒及びその製法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、東京大学、平成17年8月29日、特願2005-247062、特開2007-061669、（PCT出願（出願人は東大のみ））
50. マイクロキャピラリーを用いた反応装置及びそれによる接触水素化反応方法、小林　修、森　雄一朗、独立行政法人科学技術振興機構、平成17年9月8日、特願2005-261406、特開2007-069164
51. 1,3-アミノアルコール誘導体の立体選択的製造方法、小林　修、松原　亮介、河井　伸之、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年2月14日、特願2006-036042、特開

2007-217286

52. N-アシルヒドラジンの製造、小林　修、杉浦　正晴、Uwe　Schneider、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年1月20日、特願2006-012214、特開2007-191440
53. グリコシド化合物の製造方法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年1月16日、特願2006-006912、特開2006-232811
54. ヒドロキシメチル化化合物の製法、小林　修、小川　知香子、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月10日、特願2006-065160、特開2007-238534
55. 光学活性4級炭素含有化合物の製造方法、小林　修、小川　知香子、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月10日、特願2006-065981、特開2007-238547
56. 光学活性アルコール化合物の製法、小林　修、小川　知香子、Marine Boudou、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月10日、特願2006-065702、特開2007-238540
57. 不斉2-アザーコープ転移を用いる光学活性ホモアリル第一級アミンの製造方法、小林修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月9日、特願2006-064927、特開2007-238526
58. αーアミノホスホン酸ジエステルの製法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月9日、特願2006-063953、特開2007-238514
59. 光学活性1,2ージアミン化合物の製造方法及び光学活性ニオブ触媒、小林　修、山下恭弘、Matthew Salter、Simone Lucarini、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月9日、特願2006-064310、特開2007-238518
60. 光学活性なα、βージアミノ酸誘導体の製造方法、小林　修、Matthew Salter、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月10日、特願2006-065909、特開2007-238546
61. 酸化反応用高分子担持金クラスター触媒、小林　修、松原　亮介、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月10日、特願2006-065982、特開2007-237116
62. 1置換コハク酸イミドの製造方法、小林　修、Uwe　Schneider、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月9日、特願2006-064772、特開2007-238524
63. ポリシラン担持遷移金属触媒、小林　修、小山田　秀和、秋山　良、内藤　武詩、独立行政法人科学技術振興機構　他、平成18年3月2日、特願2006-056393、見なし取下(国内優先出願)
64. 光学活性なβーヒドロキシイミン化合物の製造方法、小林　修、小泉　昌稔、土幸　隆司、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月9日、特願2006-064791、特開2007-238525
65. βーヒドロキシカルボン酸アミド誘導体の製造方法、小林　修、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月9日、特願2006-063565、特開2007-238507
66. 光学活性なβーヒドロキシカルボニル化合物の製法、小林　修、小川　知香子、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月10日、特願2006-065797、特開2007-238543
67. イオン性液体で被覆された固定化ルイス酸触媒、及びその使用、小林　修、森　雄一

朗、Gu Yanlong、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月10日、特願2006-066030、特開2007-237117

68. α－イミノ酸類の不斉アリル化反応方法、小林　修、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年7月30日、特願2007-500666（PCT自己指定）
69. マイクロリアクター及びそれを用いた接触反応方法、小林　修、森　雄一朗、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年12月7日、特願2007-500578（PCT自己指定）
70. 不斉ヒドロキシメチル化合物の製法及びそのための触媒、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年7月3日、特願2005-517481（PCT自己指定）
71. 有機化合物の製造方法、小林　修、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月10日、特願2006-065207、特開2007-238536
72. 高分子固定化酵素、小林　修、森　雄一朗、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年3月10日、特願2006-065083、特開2007-236317
73. ポリシラン担持遷移金属触媒、小林　修、小山田　秀和、秋山　良、内藤　武詩、独立行政法人科学技術振興機構、平成18年9月1日、特願2006-237266、特開2007-260659、国内優先出願（PCT出願（自己指定無））
74. フェブリフジン及びイソフェブリフジンの新規製造方法、小林　修、上野　雅晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月8日、特願2007-059111、特開2008-222566
75. 光学活性β－ヒドロキシスルフィド化合物の製法、小林　修、小川　知香子、Naiwei Wang、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年5月10日、特願2007-125408、特開2008-280284
76. β-ヒドロキシカルボニル化合物の製法、小林　修、小川　知香子、小久保　雅也、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月1日、特願2007-051427、特開2008-214218
77. 光学活性ホモアリルヒドラジノエステル類の製造方法、小林　修、Uwe　Schneider、小川　知香子、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月10日、特願2007-061130、見なし取下（PCT出願）
78. β-アミノカルボニル化合物の製法、小林　修、松浦　正晴、小西　英之、小川　知香子、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月7日、特願2007-056572、特開2008-214300
79. 光学活性スルホニルイミン化合物の製造方法、小林　修、松原　亮介、土幸　隆司、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月10日、特願2007-053559、特開2008-214262
80. 光学活性1,2アミノアルコール化合物の製造方法及び光学活性触媒（30条適用）、小林修、Matthew Salter、新井　謙三、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月9日、特願2007-060707、特開2008-222600
81. インドール化合物の製法及び触媒、小林　修、宮嵜　洋二、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月9日、特願2007-059528、特開2008-221056

82. イミン化合物の製法、小林　修、宮嵜　洋二、森田　真正、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月9日、特願2007-059762、特開2008-222584
83. ホモアリルアルコール又はホモアリルヒドラジドの製造方法、小林　修、Uwe Schneider、上野　雅晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月9日、特願2007-060595 、見なし取下（国内優先出願）
84. 固体キラルジルコニウム触媒及びそれを用いたアルドール反応物又は環化体化合物の合成方法、小林　修、関　和貴、上野　雅晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月1日、特願2007-051428、特開2008-212792
85. 金属触媒、及び光学活性α-アミノ酸誘導体の製造方法、小林　修、齋藤　奨、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月9日、特願2007-060816、見なし取下（国内優先出願）
86. カルボニル化合物の製法、小林　修、松本　努、上野　雅晴、森　雄一朗、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年2月22日、特願2007-041957、特開2008-201755
87. 高分子固定化パラジウム触媒、及びその製造方法、並びに前記触媒を用いた反応方法、小林　修、稲崎　毅、上野雅晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月9日、特願2007-060817、特開2008-221089
88. キャピラリー及びそれを用いたマイクロリアクター並びに該マイクロリアクターによる固相-液相-気相反応方法、小林　修、鈴木　淑恵、上野　雅晴、小山田　秀和、内藤　武詩、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月10日、特願2007-061135、特開2008-221094
89. 高分子担持キラルジルコニウム触媒の製造方法、小林　修、上野　雅晴、猿橋　康一郎、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月10日、特願2007-061132、特開2008-222803
90. 光学活性ヒドラジノケトエステル化合物の製造方法、小林　修、白川　誠司、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月10日、特願2007-061124、特開2008-222620
91. ケイ素ルイス酸触媒、及びケイ素ルイス酸触媒を用いた反応方法、小林　修、松原　亮介、清原　宏、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月9日、特願2007-060818、特開2008-221090
92. β位に不斉点を有するカルボン酸の製造及び求核剤、小林　修、Florian Berthiol、松原　亮介、河井　伸之、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年3月10日、特願2007-061125、特開2008-222621
93. 温和条件下でのカルボニル化合物の製造方法と触媒、小林　修、松原　亮介、宮村　浩之、独立行政法人科学技術振興機構、平成19年10月9日、特願2007-262967
94. スルホニルイミデートを求核剤とする反応方法、小林　修、松原　亮介、Huy Nguyen、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年1月10日、特願2008-3733
95. 光学活性ピペリジン誘導体の製造方法、小林　修、Vaclav Jurcik、山下　恭弘、新

井　謙三、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年2月15日、特願2008-034250

96. 環状α－ヒドロキシ－α，β－不飽和ケトン化合物及びシクロペンテノン化合物の製造方法、小林　修、小久保雅也、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月10日、特願2008-059203

97. 触媒及び反応方法、小林　修、Magno Agostinho、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年1月28日、特願2008-015906、見なし取下（PCT出願）

98. 光学活性ホモアリルヒドラジノエステル類の製造方法、小林　修、Uwe　Schneider、小川　知香子、永野　高志、藤田　麻里、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年1月31日、特願2008-21964、特開2008-255094

99. アリル化反応方法、小林　修、Uwe　Schneider、上野　雅晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年1月30日、特願2008-018887、特開2008-255093

100. ホモアリルヒドラジドの製造方法、及びそれに用いる不斉触媒、小林　修、Uwe Schneider、小西　英之、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月11日、特願2008-061261、見なし取下（国内優先出願）

101. ホモアリルアルコールの製造方法、及び不斉触媒、小林　修、Uwe　Schneider、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月11日、特願2008-061580

102. ジアミノ酸誘導体原料、その製造方法、及びジアミノ酸誘導体の製造方法、小林　修、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月10日、特願2008-058993、見なし取下（PCT出願）

103. 金属触媒、及び光学活性α－アミノ酸誘導体の製造方法、小林　修、山下　恭弘、齋藤　奨、関　和貴、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月7日、特願2008-058169、特開2008-253987

104. α－ アミノホスホン酸エステル誘導体の製造方法、小林　修、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月10日、特願2008-060123

105. β-アルキルオキシカルボニル化合物の製造方法、小林　修、新井　謙三、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月10日、特願2008-059201

106. 光学活性1,2- ジアミン化合物の製造方法及び光学活性触媒、小林　修、Rongmin Yu、関　和貴、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月11日、特願2008-060424

107. 酸化反応用高分子担持金ナノクラスター触媒、それを用いたカルボニル化合物の製法、小林　修、松原　亮介、稲崎　毅、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月10日、特願2008-059010

108. マイクロリアクターを用いる酸化反応方法、小林　修、上野　雅晴、宮村　浩之、Naiwei Wang、松本　努、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月11日、特願2008-061923

109. カルボニル化合物の製造方法、小林　修、永野　高志、独立行政法人科学技術振興機

構、平成20年3月10日、特願2008-059202

110. NOカオチンを触媒とする反応方法、小林　修、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月11日、特願2008-61915

111. 窒素含有複素環化合物の製造方法、小林　修、松原　亮介、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月11日、特願2008-61784

112. スルホニルイミデートのアリル化反応方法、小林　修、松原　亮介、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月11日、特願2008-61904

113. ポリカーボネート製造用触媒と製造方法、小林　修、鈴木　公仁、藤本　健一郎、秋山　良、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月11日、特願2008-061870、見なし取下（国内優先およびPCT出願）

114. 含ヘテロ原子鎖状アルキル化合物の製造方法、小林　修、永野　高志、独立行政法人科学技術振興機構、平成20年3月10日、特願2008-059440

115. アルカリ土類金属系触媒、及び反応方法、小林　修、山下　恭弘、坪郷　哲、Thomas Poisson、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月12日、特願2009-60118

116. フルオレノンイミンを用いた炭素－炭素結合生成反応、小林　修、山下　恭弘、関　和貴、Yi-Jing Chen、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月12日、特願2009-60119

117. ホスホン酸類縁体の製造方法、及び触媒、小林　修、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月12日、特願2009-060120

118. β-アミノエステル誘導体の製造方法、小林　修、松原　亮介、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月11日、特願2009-058767

119. 高分子担持遷移金属クラスター触媒、小林　修、松原　亮介、宮村　浩之、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月12日、特願2009-059036

120. 第１級アリルアミン化合物の製法、小林　修、永野　高志、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月27日、特願2009-78342、(30条適用)

121. カルボニル化合物の直接的不斉ヒドロキシメチル化反応　(仮題)、小林　修、小久保雅也、永野　高志、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月12日、特願2009-059249

122. 光学活性アルコール化合物の製法、小林　修、小久保　雅也、内藤　武詩、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月12日、特願2009-059286

123. α付加型アリル化反応による選択的ホモアリルアルコール誘導体の製造法、小林　修、上野　雅晴、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月12日、特願2009-60333

124. ホモアリルエーテルの製造方法、小林　修、Uwe Schneider、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月12日、特願2009-058950

125. アルカリ土類金属を触媒として用いるスルホニルイミデートのシン選択的触媒的マンニッヒ型反応、小林　修、松原　亮介、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年2月27日、特願2009-47408

126. ホモアリルヒドラジドの製造方法(E076P101の国内優先出願)、小林　修、Uwe Schneider、小西　英之、Ananya Chakrabarti、独立行政法人科学技術振興機構、平成21年3月11日、特願2009-058632
127. ポリカーボネート製造用触媒と製造方法（特願2008-061870、E076P114の国内優先出願)、小林　修、鈴木　公仁、藤本　健一郎、秋山　良、独立行政法人科学技術振興機構　他、、平成21年3月11日、特願2009-058729

(外国出願)

1. 不斉ヒドロキシメチル化化合物の製法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2005/001086､WO 2005/073156
2. 水中アルドール反応方法、小林　修、眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2005/002657、WO 2005/102979
3. 含窒素5員環化合物の製造方法、小林　修、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2005/003236、WO 2005/085204
4. Ｎ－アシルヒドラゾンのアリル化方法、小林　修、杉浦　正晴、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2005/2981、WO 2005/082840
5. 高分子担持金属クラスター組成物、小林　修、秋山　良、大野　桂二、稲垣　由夫、独立行政法人科学技術振興機構、他　PCT/JP2005/003848、WO 2005/085307、出願中
6. アミノホスホン酸誘導体の製法、小林　修、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2005/003851、WO 2005/085262
7. 高分子内包ルイス酸金属触媒、小林　修、秋山　良、河井　伸之、竹内　昌弘、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2005/003949、WO 2005/084802
8. 不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性含窒素化合物の製造方法、小林　修、石谷　暖郎、山下　恭弘、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2005/004077、WO 2005/084803
9. アミドカルボニル化反応方法､小林　修､秋山　良､独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2005/ 4715、WO 2005/085180
10. マイクロリアクター及びそれを用いた接触反応方法、小林　修、森　雄一朗、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2006/301239、WO 2006/080404、外国出願取り下げ、国内のみ移行
11. 光学活性ヒドロキシメチル化化合物の製法及びそのための触媒､小林　修､眞鍋　敬、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2006/301293、WO 2006/080425
12. α-イミノ酸類の不斉アリル化反応方法､小林　修､独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2006/301920、外国出願取り下げ、国内のみ移行
13. イオン性液体で被覆された固定化ルイス酸触媒、及びその使用、小林　修、森　雄一朗、ヤンロン　グー、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2007/054770、WO

2007/105668

14. ポリシラン担持遷移金属触媒、小山田　秀和、小林　修、秋山　良、内藤　武詩、独立行政法人科学技術振興機構、PCT/JP2007/053582、WO 2007/102334
15. 触媒及び反応方法、小林　修、Magno Agostinho、Uwe Schneider、山口　深雪、独立行政法人科学技術振興機構（基礎出願 特願2008-015906）
16. ジアミノ酸誘導体原料、その製造方法、及びジアミノ酸誘導体の製造方法、小林　修、山下　恭弘、関　和貴、独立行政法人科学技術振興機構（基礎出願 特願2008-058993）

7-6　受 賞 関 係（小林研究総括）

平成１７年	三井化学触媒科学賞
	第一回日本学術振興会賞
平成１８年	Arthur C. Cope Scholar Awards（アメリカ化学会賞）
	Howard Memorial Lecturer Award
	C.S. Hamilton Award
平成１９年	Merck-Cambridge Lectureship Award
	Abbott-Chicago Lectureship Award
平成２０年	チェコ科学アカデミーLecturer 賞